

На правах рукописи

Карлсон Арулдас



**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ**

14.01.17 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена на кафедре хирургии госпитальной с клиникой НИИ Хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Акопов Андрей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Пищик Вадим Григорьевич – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной хирургии


Арсеньев Андрей Иванович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 02 » октября 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.092.01 при ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4, тел. (812) 579-25-54).

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте www.spbniif.ru ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России и в научной библиотеке (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4, тел. (812) 579-25-87)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор  Виноградова Татьяна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы исследования

Плевральный выпот – одно из наиболее частых осложнений у больных пульмонологического и торакального профиля. Причиной развития выпота в плевральной полости могут быть около 80 различных заболеваний (Porcel J.M., 2011; Karkhanis V.S., 2012). Наиболее часто накопление жидкости в плевральной полости является проявлением и осложнением воспалительных процессов в грудной полости, злокачественных опухолей, системных заболеваний (Walker S.P. et al., 2017).

Существенной проблемой остается дифференциальная диагностика причин рецидивирующих плевральных выпотов, которую зачастую невозможно осуществить без применения инвазивных методов, таких как плевральная пункция, дренирование плевральной полости, торакоскопия. Диагностическая плевральная пункция с аспирацией жидкости показана всем пациентам с рецидивирующим выпотом. Информативность традиционного цитологического исследования плевральной жидкости, по данным большинства авторов, не превышает 50% (Акопов, А.Л., 2001; Heffner J.E., Klein J.S., 2008), у большей части больных не удается установить диагноз лишь по результатам исследования выпотной жидкости (Клименко В.Н. и соавт., 2009). «Слепая» трансторакальная биопсия плевры специальными иглами с последующим морфологическим исследованием биоптата не позволяет существенно повысить точность диагностики (DeBiasi E.M. et al., 2015). Даже биопсия плевры под контролем глаза, осуществляемая с помощью торакоскопической техники, не всегда помогает установить точную причину накопления жидкости в плевральной полости (Kim S.J. et al., 2017). Рецидивы накопления плевральной жидкости должны быть поводом для углубленного обследования с применением методов лучевой и эндоскопической диагностики (Кузнецов И.М., 2005).

В последние годы при опухолевых выпотах на первый план выходит не просто знание о характере плевральной жидкости и причине ее накопления, но и конкретная характеристика опухоли, наличие или отсутствие соответствующих мутаций и других молекулярно-генетических и биологических маркеров (Walker S.P. et al., 2017).

Определенные перспективы улучшения диагностики причины плевральных выпотов связаны с более широким внедрением метода иммуноцитохимии (Saguil A., Wyrick K., Hallgren J., 2014). В диагностике различных опухолевых и воспалительных заболеваний все шире применяются флуоресцентные методы, что также может быть полезным при плевральных выпотах.

Невозможность радикального лечения большого числа больных рецидивирующими плевральными выпотами, например, при циррозе печени или при злокачественных опухолях, определяет актуальность паллиативной помощи, направленной на улучшение качества жизни путем облитерации плевральной полости с целью профилактики рецидива накопления жидкости (Simone C.B., Cengel K.A., 2014).

Однако до настоящего времени среди хирургов имеются существенные разногласия в определении оптимальных диагностических методик, способов индукции плевродеза, а также показаниях и противопоказаниях к их выполнению, в том числе, путем торакоскопии. Все это свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения и оптимизации роли диагностических и лечебных процедур у больных плевральным выпотом.

Степень разработанности темы исследования

Оценка характера патологического процесса в плевральной полости с использованием биохимического исследования жидкости и световой микроскопии продолжает оставаться основным способом дифференциальной диагностики плевральных выпотов, однако, зачастую не решает поставленных задач. Новые возможности в решении проблемы диагностики при исследовании плевральной жидкости связаны с развитием дополнительных методов исследования, в числе которых использование иммуноцитохимии, интраоперационной инфракрасной флуоресцентной диагностики. До настоящего времени не оценена информативность и не разработаны показания к использованию данных методики для диагностики и лечения рецидивирующих плевральных выпотов.

Не менее актуален вопрос помощи больным рецидивирующими плевральными выпотами в клинических ситуациях, когда радикальное лечение невозможно. Существуют методы паллиативного лечения, направленные на профилактику рецидива накопления жидкости и купирование симптомов. В этом аспекте актуальна оценка роли интраоперационной фотодинамической терапии при карциноматозе плевры, химического плевродеза при транссудативных

плевральных выпотах, публикации по этим направлениям в отечественной и мировой литературе единичны, не позволяют сформировать цельного впечатления о показаниях к их применению.

Таким образом, актуальность исследования обусловлена необходимостью поиска новых возможностей установления характера рецидивирующего плеврального выпота, а также разработки алгоритма применения лечебных методик, направленных на профилактику рецидива.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностической и лечебной помощи больным рецидивирующими плевральными выпотами

Задачи исследования

1. Определить роль неинвазивных и инвазивных методов исследования в определении причин плевральных выпотов.
2. Изучить информативность иммуноцитохимического исследования плевральной жидкости при опухолевых плевральных выпотах.
3. Разработать методику и оценить целесообразность интраоперационной флуоресцентной диагностики метастатических опухолевых плевральных выпотов.
4. Оценить эффективность различных методик индукции плевродеза у больных злокачественными и рецидивирующими трансудативными плевральными выпотами.
5. Разработать оптимальную схему лечебно-диагностической помощи больным плевральным выпотом.

Научная новизна исследования. Изучена информативность неинвазивных и инвазивных диагностических процедур в определении причин трансудативных и экссудативных плевральных выпотов. Показана роль иммуноцитохимического исследования плевральной жидкости при опухолевых плевральных выпотах. Впервые разработана методика интраоперационной флуоресцентной диагностики метастатических опухолевых плевральных выпотов. Проведена сравнительная оценка индукции плевродеза у больных злокачественными плевральными выпотами с использованием порошкообразного талька и фотодинамической терапии. Впервые предложена методика индукции плевродеза при рецидивирующих трансудативных плевральных выпотах с применением

блеомицина. Разработана новая схема диагностики и лечения рецидивирующих плевральных выпотов.

Теоретическая и практическая значимость. Установлена информативность применения лучевых методов с целью определения жидкости в плевральной полости, показана целесообразность более широкого использования ультразвукового исследования. Разработаны показания к иммуноцитохимическому исследованию, к диагностической торакоскопии. Интраоперационная флуоресцентная диагностика изменений плевры повышает информативность торакоскопической биопсии. Разработаны методы паллиативного лечения злокачественных плевральных выпотов и рецидивирующих транссудативных выпотов, которые основаны на индукции плевродеза блеомицином, а также порошкообразным тальком в комбинации с фотодинамической терапией и позволяют эффективно предупредить рецидивы накопления плевральной жидкости. Применение предложенной схемы диагностики и лечения больных рецидивирующими экссудативными и транссудативными плевральными выпотами позволяет сократить сроки диагностики и повысить эффективность лечения.

Методология и методы исследования. Методологическая база данного диссертационного исследования основывалась на принципах надлежащей клинической практики применительно к торакальной хирургии. Для получения необходимой научной информации применялись основные клинические, лабораторные, инструментальные, а также общенаучные методы, выполнялись анализ и сопоставление полученных результатов. Объектом исследования явились пациенты разного пола и возраста, требовавшие постановления диагностики и выполнения лечения рецидивирующих плевральных выпотов. Предметом исследования были различия в результатах диагностических исследований и лечения пациентов рецидивирующими плевральными выпотами. При проведении данного исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, использовались современные методы обработки информации и статистического анализа.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены и используются в практической, учебной и научно-исследовательской работе кафедры госпитальной хирургии № 1, клинике НИИ Хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика

И.П. Павлова» Минздрава России, отделении торакальной хирургии СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница».

Апробация диссертационного материала. Результаты исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы фотодинамической терапии и фотодиагностики» (Москва, 2013; Новосибирск, 2014; Санкт-Петербург, 2015); на XII-XIV Научно-практических конференциях с международным участием Северо-Западного федерального округа РФ «Актуальные вопросы торакальной хирургии, онкологии и бронхологии» (Санкт-Петербург, 2014-2016); Ежегодных европейских конференциях по общей торакальной хирургии (Марсель, 2011; Эссен, 2012; Бирмингем, 2013); на 20-м Всемирном конгрессе по раку легкого (Вена, 2017); на конференции Европейской платформы фотодинамической медицины (Уэстон, Польша, 2015).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в которых изложены основные положения диссертационного исследования. Из них 5 статей в в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора. Участие автора выразилось в определении идеи работы и планировании исследования. Автор непосредственно принимал участие в диагностике и лечении рецидивирующих плевральных выпотов у всех пациентов, вошедших в материал диссертационного исследования. Лично автором проведен сбор, статистическая обработка и анализ полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных экссудативным плевральным выпотом при неинформативности цитологического исследования плевральной жидкости показано выполнение иммуноцитохимического исследования.
2. Необходимость уточнения молекулярного профиля опухолевого поражения плевры является показанием к торакоскопической биопсии независимо от информативности цитологического исследования плеврального экссудата.
3. Интраоперационная торакоскопическая флуоресцентная диагностика позволяет повысить информативность биопсии плевры.
4. Достижение устойчивого плевродеза существенно улучшает состояние большинства больных опухолевыми и трансудативными рецидивирующими

плевральными выпотами, что нередко позволяет провести специальное лечение пациентам, изначально расцениваемым как инкурабельные.

Объем и структура и диссертации. Диссертация изложена на 105 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 12 таблиц, 16 рисунков. Список литературы включает 146 источников, в том числе 106 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 197 больных с рецидивирующими плевральными выпотами в возрасте от 43 до 96 лет (средний возраст 69,5 лет). Мужчин было 75 (38%), женщин – 122 (62%).

Экссудативный выпот диагностирован у 151 пациента (77%) и трансудативный выпот – у 46 (23%). Дифференциальная диагностика трансудативного и экссудативного выпотов производилась на основании лабораторных исследований пунктата в сопоставлении с результатами биохимического анализа крови и клинической картиной.

Всем больным, помимо общеклинических исследований, производилась рентгенография и компьютерная томография грудной клетки, ультразвуковое (УЗ) исследование брюшной полости и плевральных полостей, фибробронхоскопия.

Пункции плевральной полости осуществлялись под местной анестезией, при необходимости – под УЗ-контролем. Полученную при пункции плевральной полости жидкость направляли на исследования в клиническую, цитологическую и бактериологическую лаборатории. Оценивались объем эвакуированной жидкости; внешний вид плеврального выпота (серозный, геморрагический, гнойный; общие показатели, определенные по стандартным методикам (количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, удельный вес и уровень белка, содержание глюкозы, уровень pH); бактериоскопию клеточного осадка на микобактерии туберкулеза с окраской по Цилю-Нильсену; наличие атипичных клеток. Применяемые иммуноморфологические методы позволяли выявить локализацию и идентифицировать клеточные и тканевые компоненты (антигены), основываясь на их связывании с антителами. Из осадка плевральной жидкости

готовились «клеточные блоки» (КБ) с последующим приготовлением парафиновых блоков.

Трансторакальная биопсия плевры «вслепую» не производилась.

Торакоскопические операции выполнялись под эндобронхиальным наркозом с отдельной вентиляцией легких, операции производились с использованием видеосистемы и набора эндохирургических инструментов производства компаний Karl Storz и Ethicon. После ревизии плевральной полости выполнялась биопсия плевры.

Порошкообразный тальк распылялся в плевральной полости только при убежденности хирурга в возможности адекватного расправления легкого в послеоперационном периоде, то есть при отсутствии ригидности легкого или ателектаза большей части легочной ткани. Методика талькового плевродеза включала эвакуацию экссудата, распыление 5 граммов талька струей воздуха путем вдвухания его в плевральную полость.

Для проведения фотодинамической терапии (ФДТ) использовался фотосенсибилизатор II поколения на основе производных хлорина-Еб – «Фотодитазин» (регистрационное удостоверение № ЛС-001246) или «Радахлорин» (регистрационное удостоверение № ЛС-001868) которые вводились в дозе 1 мг/кг веса больного за 2 часа до начала светового воздействия. Облучение проводилось аппаратом «Лакта-Милон» через волоконный световод, как прицельно на видимые опухолевые очаги, так и диффузно (световая доза от 20 до 100 дж/см²).

При проведении интраоперационной флуоресцентной диагностики карциноматоза 25 мг индоцианина зеленого разводили (ICG-Pulsion, Германия) в 10 мл воды для инъекций, после чего раствор вводился внутривенно болюсно в дозировке 0.2 мг/кг за 2-4 часа до проведения вмешательства. После введения инструментов в плевральную полость проводился осмотр в белом свете и биопсия подозрительных на карциноматоз участков плевры (1-2 биоптата). Затем с помощью системы инфракрасной визуализации проводился осмотр плевральной полости в свете флуоресценции. Наличие очагов накопления индоцианина зеленого в плевре служило основанием для повторной биопсии участков плевры (1-4 биоптата). Биопсия во всех наблюдениях осуществлялась щипковым методом, биоптат признавался удовлетворительным при его объеме не менее 2 мм³. Визуализация инфракрасной флуоресценции производилось с помощью исследовательского комплекса, включающего в себя

мультиспектральную видеосистему «ICG-score», созданную в Российском научном центре в Сеуле. Возбуждение флуоресценции осуществляли диодным лазером с длиной волны 808 нм и мощностью 5 Вт, оснащенным оптоволоконным световодом с линзой. Регистрирующая система обеспечивала возможность визуализации и измерения флуоресценции объекта в ближней инфракрасной области спектра 820-880 нм с одновременной визуализацией в видимой области для идентификации места свечения.

Процедура блеомицинового плевродеза включала дренирование плевральной полости в 10 межреберье по заднеаксиллярной линии, полное осушение (порционно по 500 мл) плевральной полости путем пассивной, а затем активной эвакуации экссудата под давлением – 20 см. вод. столба. Перед внутриплевральным введением препарата убеждались в максимальном осушении плевральной полости, при необходимости положение дренажа коррегировалось. Через дренаж в плевральную полость вводилось 45 мг блеомицина в 30 мл физиологического раствора хлорида натрия, после чего дренаж пережимался на 2 часа. Затем дренаж вновь подключался к активной аспирации и удалялся при достижении количества оттекающего экссудата не более 100 мл в сутки.

Сбор материала по отдаленным результатам лечения осуществлялся путем анализа результатов контрольных обследований пациентов в сроке через 3, 6, 12 месяцев.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с точного теста Фишера, использованием критерия X^2 , критерия Стюдента при наличии нормального распределения, теста Mann-Whitney при отсутствии такового. Разница значений анализируемых показателей признавалась статистически достоверной при уровне $p < 0,05$. Расчеты выполнялись с использованием статистической программы BMDP MedicalStatistical-Software (LosAngeles, CA).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 156 (79%) пациентов наличие плеврального выпота было установлено при рентгенологическом исследовании, а в 41 (21%) наблюдениях выпот оказался рентгенонегативным. У 30 (15%) больных этой группы жидкость выявлена при компьютерной томографии, у 11 (6%) – при УЗ исследовании.

В таблице 1 представлены результаты сравнительной оценки разрешающей способности лучевых методов диагностики плевральных выпотов.

Таблица 1 – Информативность лучевых методов исследования (197 больных)

Метод	Наличие жидкости	Место для пункции
Рентгенография	79%	72%
КТ	94%	87%
УЗ исследование	100%	98%

Из таблицы видно, что наиболее информативным методом являлось УЗ исследование, которое позволяло выявить наличие жидкости в 100% случаев, в то время как информативность компьютерной томографии (КТ) составила 94%, а рентгенографии – лишь 79%. Достоверность различий между чувствительностью УЗ исследования и рентгенографии составила $p=0,03$, между КТ и рентгенографией – $p=0,06$. Важно, что УЗ исследование обеспечивало достаточно надежную локализацию точки для проведения пункции плевральной полости – в 98% наблюдений против 87% и 72% для КТ и рентгенографии, соответственно.

При наличии большого количества плевральной жидкости рентгенологическое смещение органов средостения в контрлатеральную сторону наблюдали у 43 (27%) больных. У 26 (16%) пациентов на рентгенограммах и КТ выявлен сдвиг средостения в сторону выпота. Причиной этого явилось нарушение вентиляции легкого на стороне выпота в результате опухолевого поражения бронхов.

У всех 197 больных с рецидивирующим плевральным выпотом произведены пункции плевральной полости с эвакуацией жидкости и ее последующим исследованием. Среднее количество удаляемого экссудата во время одной пункции для каждого больного составило 550 ± 160 мл.

Среди больных с экссудативным выпотом злокачественный процесс диагностирован у 146 (74% от общего числа больных, включенных в исследование; 97% от числа больных с экссудативным плевральным выпотом). Среди больных злокачественным выпотом карциноматоз плевры имел место в 55 (38%) наблюдениях при раке легкого, в 51 (35%) – при раке молочной железы, в 19 (13%) – при раке яичников, в 11 (8%) – при раке почки, в 10 (7%)

наблюдениях – при мезотелиоме плевры. Другие причины экссудативных плевральных выпотов имели место в 5 наблюдениях (3%).

Транссудативный выпот осложнил течение заболеваний печени у 24 (52%) больных, заболеваний сердечно-сосудистой системы – у 17 (37%). Причина выпота достоверно не установлена у 5 пациентов (11%).

У 13 больных плевральная жидкость при биохимическом исследовании характеризовалась признаками транссудата – концентрация белка составила менее 30 г/л и менее 50% от концентрации белка в плазме крови. При этом последующее наблюдение за больными показало наличие у них карциноматоза плевры. То есть, несмотря на лабораторные признаки транссудативного выпота, механизм накопления жидкости в плевральной полости соответствовал экссудату, что является более важным критерием для выбора тактики лечения и прогноза заболевания. То есть, концентрация белка сама по себе не может являться дифференциально-диагностическим критерием экссудата и транссудата.

В таблице 2 представлена сравнительная оценка информативности цитологического и иммуногистохимического методов идентификации онкологической природы выпота.

Таблицы 2 – Информативность цитологического исследования плевральной жидкости при злокачественном опухолевом выпоте

Вид исследования	Выявлены комплексы опухолевых клеток	Ложно-отрицательный результат
Цитологическое исследование (146 больных)	87 больных (60%)	59 больных (40%)
Повторное цитологическое исследование (59 больных)	9 больных (18%)	50 больных (82%)
Иммуноцитохимическое исследование (59 больных)	56 больных (95%)	3 больных (5%)

Положительный результат (наличие комплексов опухолевых клеток) при первичном цитологическом исследовании получен у 87 больных (60%), ложноотрицательной результат – у 59 больных (40%). При повторном цитологическом исследовании (после повторной пункции) у 9 больных из 59 (18%) получен положительной результат и у 50 (82%) – ложноотрицательный. Иммуноцитохимическое исследование характеризовалось минимальной частотой ложноотрицательных результатов – 3 больных из 59 (5%). Достоверность различий чувствительности иммуноцитохимического исследования и цитологического исследования составила $p=0,02$.

Диагностическая торакоскопия с биопсией плевры и последующим патоморфологическим исследованием произведена 121 больному. Карциноматоз имел место у 112 из них (93%), другие причины выпота – у 9 (7%).

Средняя продолжительность операционного вмешательства составила 25 ± 4 минут. Интраоперационных осложнений не было. Средняя продолжительность дренирования плевральной полости после операции – $2,3\pm 1,2$ (от 1 до 5 суток). Послеоперационные осложнения: замедленное расправление легкого – у 25 (21%) больных, эмпиема плевры – у 3 (2,4%), нагноение послеоперационной раны – у 1 (1%) больного.

Во время торакоскопии макроскопические изменения, свидетельствующие о карциноматозе, выявлены у 72 (65%) больных из 112, изменения отсутствовали у 40 (35%) больных. Точность срочного патоморфологического исследования биоптатов плевры в диагностике карциноматоза составила 46%, частота ложноотрицательных результатов – 46%, ложноположительных – 8%.

Общая информативность планового патоморфологического исследования биоптатов плевры у больных карциноматозом составила 93%, то есть биоптаты оказались информативными у 104 пациентов. У оставшихся 8 больных (7%) убедительные данные о злокачественном поражении плевры при рутинном гистологическом исследовании получены не были. Достоверность различий точности срочного и планового патоморфологического исследования составила $p=0,00$. При этом, при наличии макроскопических изменений плевры биоптаты оказались информативными в 100% наблюдений, а при их отсутствии – лишь в 80% ($p=0,03$).

14 пациентам со злокачественными карциноматозными плевральными выпотами проведена стандартная торакоскопия с биопсией плевры, затем с помощью системы инфракрасной визуализации проводился осмотр плевральной

полости в свете флуоресценции. Наличие очагов флуоресценции в плевре служило основанием для повторной биопсии участков плевры. При торакоскопической ревизии плевральной полости в белом свете изменения, подозрительные на проявления карциноматоза, выявлены у 6 больных из 14 (43%). Визуализировались мелкие просовидные или более крупные, сливающиеся очаги белого или серого цвета, поражающие париетальную плевру (3 больных) или обе плевральные поверхности (3 больных). При гистологическом исследовании 28 биоптатов (по 2 у каждого больного), полученных в белом свете, признаки злокачественного поражения плевры установлены в 21 из них, у 12 из 14 больных (86%). Таким образом, точность исследования биоптатов составила 75%, частота ложноотрицательных результатов – 25%. Исследование 34 биоптатов (по 2,4 биоптата у каждого больного), полученных в свете флуоресценции, позволило установить точный диагноз у всех 14 пациентов, причем информативными оказались 32 из 34 биоптатов (94%). Точность исследования составила 100% (таблица 3). Достоверность различий точности биопсии в свете флуоресценции и в белом свете составила 0,05. Интраоперационное применение инфракрасной флуоресценции у больных злокачественными плевральными выпотами позволяет произвести биопсию из заведомо пораженных участков плевры и тем самым повысить точность гистологической верификации диагноза.

Таблица 3 – Результаты визуализации и информативность гистологического исследования биоптатов плевры, полученных в белом свете и в свете флуоресценции

Результаты	В белом свете	В ИК свете	Уровень р
Макроскопические признаки карциноматоза			0,00
Есть	43%	100%	
Нет	57%	0	
Количество биоптатов	28	34	–
Гистологическое исследование биоптатов			0,01
Точность	75%	97%	
Ложноотрицательные результаты	25%	3%	
Установлен точный диагноз	86%	100%	0,24

В связи с невозможностью радикального лечения большей части больных злокачественными плевральными выпотами, все большее распространение находят методы, так называемой склерозирующей терапии с целью облитерации плевральной полости и прекращения накопления экссудата или трансудата. Нами изучена эффективность индукции плевродеза применением фотодинамической терапии плевры во время проведения торакоскопии. В исследование включено 30 пациентов. Рак легкого диагностирован в 11 (37%) наблюдениях, рак молочной железы – в 9 (30%), рак яичников – в 4 (13%), другие локализации первичной опухоли – в 6 (20%). Плоскоклеточный рак имел место у 3 больных (10%), аденокарцинома – у 24 (80%), другая гистологическая структура опухоли – у 3 пациентов (10%).

Ремиссии накопления плевральной жидкости классифицировались как: **полная ремиссия** при отсутствии клинических и рентгенологических признаков выпота, **частичная ремиссия** при отсутствии клинических, но наличии рентгенологических признаков накопления жидкости, **рецидив** выпота при необходимости пункции плевральной полости и эвакуации жидкости.

Во всех наблюдениях проведение внутриплевральной ФДТ осуществлено по заранее намеченному плану, интраоперационных осложнений не было, облучению подвергнуты как висцеральная, так и париетальная плевра. Длительность процедуры составила от 45 минут до 75 минут и зависела от необходимости разделения спаек в плевральной полости, а также от длительности облучения лазерным излучением.

Повышения светочувствительности в раннем послеоперационном периоде не отмечено. Во всех 30 наблюдениях достигнут положительный клинко-рентгенологический эффект с полным расправлением легкого и купированием плеврального выпота. Длительность лечебного эффекта превысила 6 месяцев лишь у 18 больных из 24 (74%), выживших к этому сроку. Пункции плевральной полости с целью эвакуации экссудата производились в течение 6 месяцев после операции 6 больным из 24 (25%), в течение 12 месяцев – четырем больным из 10 выживших (40%). Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность ФДТ как метода индукции плевродеза при карциноматозе плевры не может быть признана удовлетворительной.

В связи с такими результатами проведено дополнительно сравнение индукции плевродеза у больных злокачественными плевральными выпотами с

помощью порошкообразного талька (Группа 1, 40 больных, 59%) и комбинированным методом с использованием талька в сочетании с фотодинамической терапией (Группа 2, 28 больных, 31%). Во всех наблюдениях индукция плевродеза проводилась путем торакоскопии, комбинированное лечение предусматривало выполнение на первом этапе интраоперационной ФДТ с последующим распылением порошкообразного талька.

Средняя продолжительность дренирования в обеих группах составила 3 суток. Продолжительность госпитализации в послеоперационном периоде – в первый группе составила 6 суток и во второй группе – 5 суток.

На рисунке 1 представлена сравнительная характеристика результатов плевродеза при карциноматозе плевры двумя рассматриваемыми методами.

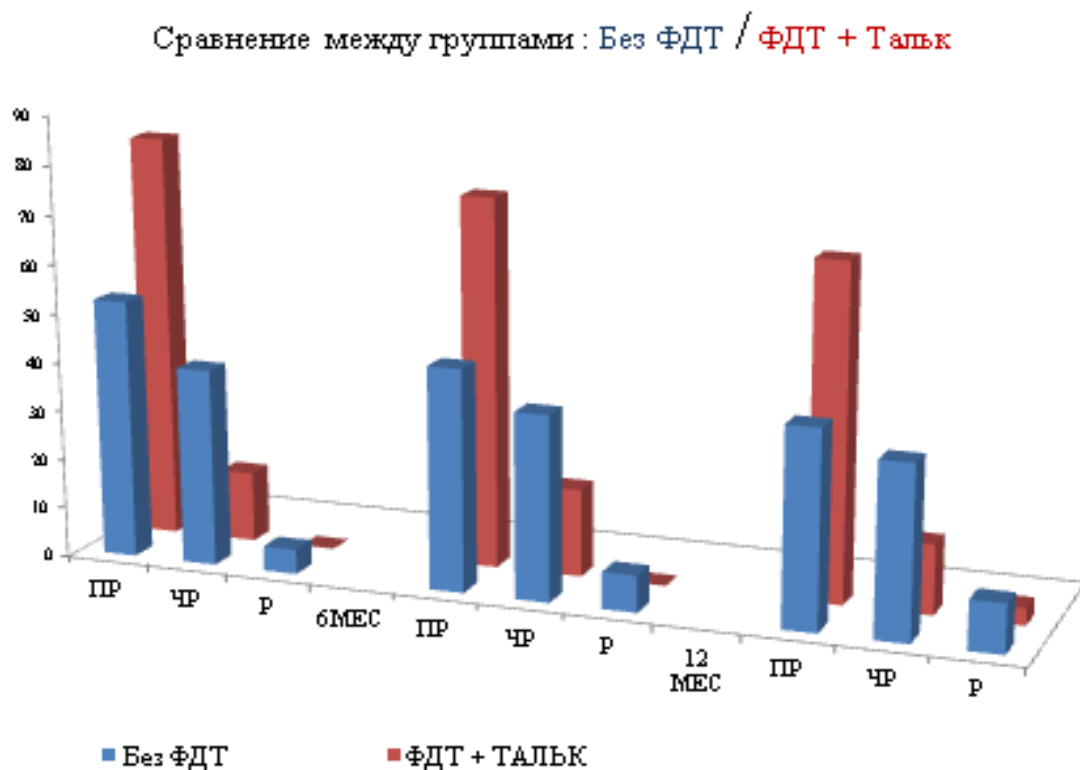


Рисунок 1 – Сравнительная характеристика результатов плевродеза при канцероматозе плевры методом распыления талька и предложенным комбинированным методом.

В группе 1 у 21 пациента (53%) продолжительность полной ремиссии была больше 3 месяцев. Рецидив в эти сроки диагностирован только у двух больных (5%). Во группе 2 у 23 пациентов (83%) достигнута полная ремиссия. Рецидив в эти сроки не диагностирован ни у одного больного ($p=0,03$). Через 6 месяцев после индукции плевродеза в группе 2 полная ремиссия сохранялась в 75%

наблюдений, в то время как после распыления талька без фотодинамической терапии – в 45% наблюдений ($p=0,04$). Частота рецидивов в эти сроки была значимой (3 против 0), но не отличалась достоверно ($p=0,10$). Средняя продолжительность жизни пациентов в группе 1 составила 6 месяцев, а в группе 2-10 месяцев ($p=0,03$). Полученные результаты свидетельствуют, что плевродез по комбинированной методике имеет существенные преимущества перед широко распространенным тальковым плевродезом.

У 22 пациентов с рецидивирующими трансудативными плевральными выпотами вследствие печеночной (15 больных, 68%) и/или сердечно-сосудистой недостаточности (7 больных, 32%), рефрактерными к консервативной терапии, оценена эффективность индукции плевродеза блеомицином.

Болевой синдром в момент инстиляции блеомицина не был зафиксирован ни в одном случае. Повышение температуры тела до субфебрильных цифр имело место в 14 наблюдениях (64%), тошнота – в 3 (14%). Отсроченных токсических эффектов не отмечалось. В одном наблюдении (5%) имела место пневмония, развившаяся со стороны плеврального выпота. Этому пациенту блеомицин вводился дважды с интервалом 72 часа.

Средняя продолжительность дренирования составила 4 суток, до введения блеомицина 1,5 суток (от 1 до 2), после введения – 2,5 суток (от 2 до 5).

Пятнадцати пациентам введена одна доза блеомицина, в семи наблюдениях – две дозы. В целом, прекращение накопления жидкости было достигнуто у 21 из 22 пациентов (95%). Отмечалось лишь одно повторное накопление плеврального выпота, что потребовало эвакуации жидкости через 2 месяца после индукции плевродеза. Через 12 месяцев после индукции плевродеза ремиссия отмечена у 17 из 18 (94%) выживших пациентов.

На основании полученных результатов сформулирована схема диагностики и лечения рецидивирующих плевральных выпотов (рисунок 2).



Рисунок 2 – Схема диагностики и лечения рецидивирующих плевральных выпотов.

При обращении пациента с рецидивирующим плевральным выпотом в первую очередь необходимо определить характер выпота – трансудат это или эксудат. При оценке характера жидкости простого соблюдения критериев Лайта не всегда бывает достаточно. Полученную биохимическую информацию необходимо сопоставить с клинической картиной и анамнезом, особенно в случае пограничных значений. При наличии в плевральной полости трансудата, вероятнее всего, накопление жидкости является осложнением системной патологии, даже если выпот носит односторонний характер. В таком случае следует начать или провести коррекцию лечения системного заболевания (сердечно-сосудистая недостаточность, цирроз печени, др.). В большинстве наблюдений такая тактика приводит к желаемому результату и жидкость в

плевральной полости перестает накапливаться. Хотя, иногда приходится сталкиваться с клиническими ситуациями, когда, несмотря на проводимое лечение и улучшение общего состояния пациентов ПВ продолжает рецидивировать. В таких наблюдениях необходимо решать вопрос об индукции плевродеза блеомицином.

Следует иметь в виду, что крайне редко при опухолевом поражении плевры жидкость может иметь характер транссудата, особенно на ранних стадиях карциноматоза, а не экссудата, как это имеет место классически. Если, несмотря на проводимое лечение ПВ рецидивирует, и клинические сомнения в опухолевом поражении плевры остаются, возможно, решение вопроса о биопсии плевры путем торакоскопии, что должно сопровождаться и индукцией плевродеза. Однако такие ситуации имеют место крайне редко.

Принципиально другая диагностическая тактика связана с наличием экссудата в плевральной полости. Первым шагом на пути постановки правильного диагноза должно являться цитологическое исследование плевральной жидкости. Наличие карциноматоза плевры примерно в 50-60% случаев подтверждается обнаружением комплексов опухолевых клеток при микроскопическом исследовании экссудата. Существенно более информативным является иммуноцитохимическое исследование. Если установлено наличие карциноматоза плевры, при этом известен первичный опухолевый очаг и установлен генетический профиль опухоли, процесс диагностики у таких пациентов можно считать завершенным. Если же материала для уточнения молекулярно-генетической информации об опухоли нет, или характер первичной опухоли не ясен, рекомендуется выполнить биопсию плевры путем торакоскопии для гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов.

Для исключения хирургических диагностических неудач разработана технология флуоресцентной визуализации опухолевых изменений плевры, позволившая добиться максимальной информативности торакоскопии и биопсии.

Оптимальным методом индукции плевродеза в таких наблюдениях можно считать введение склерозантов в плевральную полость через дренаж. По нашему опыту, наиболее удачным склерозантом для реализации индукции плевродеза такой методикой является блеомицин, характеризующийся высоким лечебным эффектом при минимуме побочных реакций. В то же время, если есть необходимость в проведении биопсии плевры путем торакоскопии, представляется оптимальным дополнить диагностический этап операции

лечебным – выполнить индукцию плевродеза путем распыления в плевральной полости порошкообразного талька и дополнить это сугубо паллиативное вмешательство фотодинамической терапией плеврального карциноматоза, которая позволит уменьшить объем опухолевой ткани и, возможно, степень экссудации плевральной жидкости.

ВЫВОДЫ

1. Ультразвуковое исследование – наиболее информативный из лучевых методов неинвазивный метод обнаружения жидкости в плевральной полости. Метод позволяет выявить минимальное количество жидкости, оценить степень фибриновых изменений в плевральной полости, выбрать оптимальное место для пункции плевральной полости, осуществлять динамический контроль за течением заболевания.
2. Иммуноцитохимическое исследование плевральной жидкости – высокоинформативный метод определения опухолевого поражения плевры, точность в определении злокачественного характера выпота составила 100%.
3. Показанием к диагностической торакоскопии является наличие экссудативного плеврального выпота, не верифицированного традиционными методами обследования. При установленном путем цитологического исследования плевральной жидкости опухолевом характере выпота торакоскопия с биопсией плевры показана для получения патологического материала для иммуногистохимического исследования, уточнения молекулярно-генетического профиля опухоли. Разработанная методика торакоскопии под инфракрасным флуоресцентным контролем позволяет выполнить биопсию из заведомо патологических участков и повысить точность патоморфологического исследования биоптатов с 75% до 97% по сравнению с традиционной торакоскопией.
4. При рецидивирующем злокачественном плевральном выпоте оптимальным лечебным подходом является индукция плевродеза путем распыления порошкообразного талька в сочетании с интраоперационной фотодинамической терапией.
5. Индукция плевродеза блеомицином при рецидивирующем транссудативном выпоте, резистентном к консервативной терапии, является эффективным

методом паллиативного лечения, позволяющим добиться прекращения накопления плевральной жидкости на срок более 6 месяцев у 82% больных.

6. Разработанная схема диагностики и лечения рецидивирующих плевральных выпотов позволяет повысить точность установления причин накопления жидкости и улучшить результаты лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение ультразвукового исследования плевральной полости показано всем больным с подозрением на наличие плеврального выпота с целью определения жидкости, ее точной локализации, выбора места для пункции (при необходимости), а также с целью контроля осушения плевральной полости при проведении лекарственного плевродеза, в динамике после индукции плевродеза для оценки его эффективности.
2. При экссудативном плевральном выпоте и неинформативности рутинного цитологического исследования жидкости показано проведение иммуноцитохимического исследования.
3. У больных карциноматозом плевры при отсутствии макроскопических признаков диссеминации по плевре показано проведение диагностической торакоскопии под инфракрасным флуоресцентным контролем.
4. При проведении торакоскопии больным карциноматозом плевры показана индукция плевродеза путем распыления порошкообразного талька и интраоперационная фотодинамической терапии.
5. Индукция плевродеза с применением блеомицетина показана при отсутствии необходимости выполнения диагностической торакоскопии, а также при рецидивирующем трансудативном выпоте, резистентном к консервативной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная диссертационная работа является исследованием, в котором разносторонне и широко рассмотрены вопросы, касающиеся эффективности инвазивных диагностических и лечебных аспектов в отношении

рецидивирующих плевральных выпотов. Рост числа публикаций, анализирующих опыт подобных операций в России и за рубежом, свидетельствует о повышенном интересе торакальных хирургов и актуальности данной темы. Результаты проведенного диссертационного исследования открывают перспективы для дальнейшего, более углубленного анализа отдельных аспектов проблемы диагностики характера плевральных выпотов, таких как флуоресцентная диагностика в реальном времени, а также сравнения различных вариантов лечения рецидивирующих плевральных выпотов, в зависимости от характера патологического процесса, использования различных инструментов, эффективности операций. Важным представляется дальнейшее изучение отдаленных результатов лечения, в том числе качества жизни больных, которые смогут окончательно закрепить показания и ограничения различных лечебных методик.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации

1. Акопов, А. Плевральный выпот у больных раком легкого: неинвазивная и инвазивная диагностика / А. Акопов, В. Егоров, В. Варламов, В. Чистяков, И. Дейнега, М. Райд, **Карлсон Арулдас**, И. Логинов // Врач. – 2011. – № 12. – С. 59-62.
2. Акопов, А.Л. Диагностика причин плевральных выпотов при раке легкого / А.Л. Акопов, В.И. Егоров, В.В. Варламов, И.В. Чистяков, И.В. Дейнега, Р. Махмуд, **Карлсон Арулдас** // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – Т. XIX, № 1. – С. 20-23.
3. Акопов, А.Л. Интраоперационное определение «сигнальных» лимфатических узлов при помощи системы инфракрасной визуализации при местнораспространённом немелкоклеточном раке лёгкого / А.Л. Акопов, Г.В. Папаян, И.В. Чистяков, **Карлсон Арулдас**, А.В. Герасин, А.С. Агишев // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 4. – С. 13-17.
4. Акопов, А.Л. Прицельная биопсия плевры при торакоскопии под инфракрасным флуоресцентным контролем / А.Л. Акопов, Г.В. Папаян, **Карлсон Арулдас**, И.В. Чистяков, С.Ю. Дворецкий, А.С. Агишев,

С.Д. Горбунков, А.А. Ильин // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176, № 6. – С. 18-21.

5. Акопов, А.Л. Химический плевродез блеомицином у пациентов с трансудативным плевральным выпотом при печеночной недостаточности / А.Л. Акопов, **Карлсон Арулдас**, С.Д. Горбунков, А.С. Агишев // Вестн. хирургии. – 2017. – № 3. – С. 75-78.

Работы, опубликованные в других изданиях

6. Акопов, А.Л. Неoadьювантная и интраоперационная фотодинамическая терапия при местнорастпространенном немелкоклеточном раке легкого / А.Л. Акопов, А.А. Русанов, И.В. Чистяков, Н.В. Казаков, А.В. Герасин, **Карлсон Арулдас**, Г.В. Папаян // Biomedical Photonics. – 2014. – № 1. – С. 42-43.
7. Акопов, А.Л. Интраоперационная флюоресцентная визуализация путей лимфооттока у больных раком легкого / А.Л. Акопов, Г.В. Папаян, И.В. Чистяков, А.А. Ильин, **Карлсон Арулдас** // Biomedical Photonics. – 2015. – № S1. – С. 44.
8. Акопов, А.Л. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных / А.Л. Акопов, Н.В. Казаков, А.А. Русанов, **Карлсон Арулдас** // Biomedical Photonics. – 2015. – № 2. – С. 9-16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАК	– высшая аттестационная комиссия
ВТС	– видеоторакоскопия
ГБУЗ	– государственное бюджетное учреждение здравоохранения
КБ	– клеточные блоки
КТ	– компьютерная томография
ПВ	– плевральный выпот
УЗ	– ультразвуковое
ФДТ	– фотодинамической терапии
ФГБОУ ВО	– федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
ФГБУЗ	– федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения