

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛЕВРОДЕЗА РАСТВОРАМИ НАТРИЯ БИКАРБОНАТА, ХЛОРГЕКСИДИНА И 5-ФТОРУРАЦИЛА

М.С. ИЗЮМОВ, В.В. БУЛЫНИН, А.М. БОБРОВСКИХ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Актуальность. В настоящее время выбор эффективных и безопасных средств для химического плевродеза является актуальной проблемой в хирургическом лечении спонтанного пневмоторакса. Целью наших исследований было сравнение эффективности различных методов плевродеза в эксперименте на основании изучения макро- и микроскопического материала. Материалы и методы. В эксперименте использовались лабораторные крысы линии *WISTAR*, весом 180 грамм, 200 особей. Они были разделены на три опытные группы и контрольную по 50 крыс в каждой. На крысах был смоделирован спонтанный пневмоторакс с одной стороны грудной клетки. Затем для проведения плевродеза в трех опытных группах применили один из химических агентов. Животных наблюдали и умерщвляли группами на 3, 5, 7, 10, 30 дни эксперимента. Далее описывались и сравнивались макро- и микроскопические изменения в легких и прилежащих тканях. В процессе анализа полученных данных были построены регрессионные модели изменения численности состава свободных клеточных популяций в легочной ткани. Результаты и их обсуждение. Применение 0,05% раствора хлоргексидина вызывает формирование стойких плевральных спаек при меньшей длительности и выраженности воспалительного процесса по сравнению с анализируемыми аналогами. Созданы регрессионные модели динамики свободного клеточного состава легочной стромы с целью возможности прогнозирования процесса спайкообразования. Выводы: Полученные данные свидетельствуют о максимальной эффективности 0,05% раствора хлоргексидина в качестве химического агента для плевродеза.

Ключевые слова: пневмоторакс, плевродез, перекись водорода, тальк, регрессионная модель.

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF PLEURODESIS BY MEANS OF SODIUM BICARBONATE SOLUTION, CHLORHEXIDINE AND 5-FLUOROURACIL

M.S. IZYUMOV, V.V. BULYNIN, A.M. BOBROVSKIKH

Voronezh State N. N. Burdenko Medical University of the Russian Ministry of Health, Studencheskaya St., 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract. Currently, the choice of effective and safe means for chemical pleurodesis is an urgent problem in the surgical treatment of spontaneous pneumothorax. *The research purpose* was to compare the effectiveness of various methods of pleurodesis in the experiment based on the macro and microscopic study material. *Materials and methods.* In the experiment there were 200 individuals of laboratory rats VISTAR line, weighing 180 grams. They were divided into three experimental groups and a control group of 50 rats each. Spontaneous pneumothorax was simulated on one side of the thorax of rats. One of the chemical agents was used in three experimental groups for carrying out the pleurodesis. The animals were observed and sacrificed in groups on days 3, 5, 7, 10, 30 of the experiment. The macro and microscopic changes in the lungs and adjacent tissues were described and compared. Regression models were constructed for the change in the number of free cell populations in the lung tissue during the process of analyzing data. *Results and discussion.* The use of a 0,05% solution of chlorhexidine causes the formation of persistent pleural adhesions with a shorter duration and severity of the inflammatory process in comparison to the analogues. Regression models of the dynamics of the free cellular composition of the pulmonary stroma were created with the aim of predicting the adhesion process. *Conclusion:* The findings suggest that 0,05% solution of chlorhexidine have the maximum efficiency as a chemical agent for pleurodesis.

Key words: pneumothorax, pleurodesis, hydrogen peroxide, talc, regression model.

Актуальность. Среди всех больных с неспецифическими заболеваниями легких идиопатический, или *спонтанный, пневмоторакс* (СПТ) составляет примерно 6,2-7,1%. Наблюдается постоянный рост частоты возникновения СПТ которая на данный момент составляет 15 случаев на 100 тысяч жителей в год, что примерно 11,2% среди всех госпитализированных с острыми заболеваниями органов грудной клетки. Важно отметить, что мужчины болеют в 6 раз чаще: 7,4 - 18 случаев на 100 тысяч мужчин и 1,2-6 случаев на 100 тысяч женщин в год [2].

Чаще всего СПТ выявляется у людей самого трудоспособного возраста – от 20 до 40 лет [5]. Частота возникновения спонтанного пневмоторакса у больных *хронической обструктивной болезнью легких* (ХОБЛ) составляет 26 случаев на 100 тысяч населения в год [7]. Подавляющее большинство авторов считают, что идиопатический пневмоторакс – осложнение буллезной эмфиземы легких и ХОБЛ, на основании того, что в 94-95% случаев его причиной является разрыв эмфизематозных булл [1, 2, 5].

В настоящее время существуют различные взгляды на подходы в лечении спонтанного пневмоторакса, к которым относятся консервативные методики лечения больного [6, 7] и радикальные хирургические вмешательства на легких и плевре во всех случаях [4, 10]. Такая ситуация сложилась из-за различий в представлениях о патогенезе СПТ.

На данный момент дренирование плевральной полости является наиболее распространенным и общепринятым методом лечения СПТ [2, 3, 6]. Ряд авторов считает, что процент рецидивов идиопатического пневмоторакса после дренирования плевральной полости остается высоким и составляет 12-18%, а по сводным данным – до 50% [5].

Существуют сторонники радикальных хирургических вмешательств, связанных с чресплевральным удалением измененных сегментов легочной ткани [4], но также не исключает рецидива пневмоторакса. Травматичность торакотомии способствует развитию тяжелых осложнений в послеоперационном периоде в 8-28% случаев, что приводит к повторным оперативным вмешательствам [2]. Внедрение в клинику перспективных методик торакоскопии и видеоторакоскопии привело к снижению травматичности при лечении СПТ [4, 9, 10].

Предотвращение рецидива СПТ на данный момент является основной лечебной задачей. Для достижения максимальной эффективности многие авторы предлагают химический плевродез, как при дренировании плевральной полости, так и на заключительном этапе хирургического вмешательства. Данная мера особенно актуальна при косвенном подтверждении или обнаружении наличия бронхоплеврального соустья, а также для профилактики повторного возникновения СПТ. Для этого используются различные химические агенты, такие, как тальк, оливковое масло, 40% раствор глюкозы, гипертонический раствор хлорида натрия, *плазменное антибактериальное клеящее средство* (ПАКС), акромицин, 96% раствор спирта и многие другие вещества [2, 3, 6, 8].

Одним из главных недостатков этих химических агентов является выраженный раздражающий эффект, вызывающий болевые ощущения, воспалительные процессы с различной степенью выраженности, часто сопровождающиеся гипертермией и другими негативными реакциями.

До сих пор не решён вопрос о месте химического плевродеза в комплексе лечебных мероприятий, используемых в качестве способов устранения и профилактики рецидива спонтанного пневмоторакса. Так же имеется неопределенность в выборе оптимального химического агента для выполнения плевродеза. Учитывая выше изложенные данные можно утверждать об актуальности данного научного исследования.

Цель работы – сравнение эффективности различных методов плевродеза в эксперименте на основании изучения макро- и микроскопического материала и определения степени облитерации плевральной полости, выраженности адгезивного процесса между листками висцеральной и париетальной плевры и морфологических изменений субплевральных отделов легких.

Материалы и методы исследования. В эксперименте использовались конвенциональные лабораторные крысы линии *WISTAR*, весом 180 грамм, 200 особей. В зависимости от используемого метода плевродеза животные были разделены на три опытные группы и контрольную по 50 крыс в каждой. Под эфирным наркозом смоделирован СПТ на лабораторных крысах с одной стороны грудной клетки методом введения воздуха в объеме 2 мл через иглу Велиша. Через 1 час под эфирным наркозом с помощью иглы Велиша распылен один из химических агентов объемом 1,0 мл. (раствор натрия бикарбоната 4%, 0,05% хлоргексидина, 5-фторурацил) и удален воздух из плевральной полости, далее животных наблюдали и умерщвляли в соответствии с правилами гуманного отношения к животным группами на 3, 5, 7, 10, 30 дни эксперимента.

При вскрытии плевральных полостей подопытных животных описывались макроскопические изменения в легких и прилежащих тканях: наличие жидкости и характер реактивных изменений плевральных листков (распространенность фибриновых наложений, наличие спаечного процесса или облитерации плевральной полости), состояние легочной паренхимы. Был проведен забор органов и тканей грудной клетки для гистологического исследования. Кусочки легких с прилежащими отделами грудной стенки фиксировали в 10% нейтральном формалине и окрашивали стандартными гистологическими методиками. Парафиновые срезы толщиной 6-7 мкм после депарафинирования окрашивали гематоксилин-эозином для обзорных целей.

При гистологическом исследовании производился сравнительный анализ выраженности воспалительных изменений в интерстиции легких и спайкообразования в зависимости от агента, использованного при плевродезе.

Для создания регрессионной модели динамики клеточного состава стромы легочной ткани в зависимости от использованного химического агента для плевродеза был использован метод полиномиальной регрессии с вычислением коэффициента детерминации (R^2) в компьютерной программе *IBM SPSS Statistics ver. 22*. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Основные показатели, по которым была проведена сравнительная характеристика эффективности раствора натрия бикарбоната 4%, хлоргексидина, 5-фторурацила в качестве лекарственных средств для проведения химического плевродеза у крыс включали в себя: реакцию животных на химический агент, осложнения и смертность, макро- и микроскопические изменения в легких и прилежащих тканях, морфологическую характеристику свободных клеточных популяций в легочной ткани (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, гистиоциты).

При использовании 5-фторурацила в качестве химического агента для проведения плевродеза животные демонстрировали следующие изменения в поведении: через сутки после моделирования крысы были малоподвижны, заторможены, группировались в одном углу клетки. Животные выглядели вялыми, апатичными. У крыс отмечалось частое поверхностное дыхание, сухость кожных покровов, взъерошенность шерсти. Данные клинические проявления стали уменьшаться на 2-3 сутки и окончательно исчезли на 5-6 сутки.

В ходе эксперимента установлено, что введение 4% раствора натрия бикарбоната и хлоргексидина не приводило к заметным изменениям в поведении лабораторных крыс, кроме реакции на введение препарата, наблюдаемой в ходе всей работы.

У животных, усыпленных на 3 сутки после применения 5-фторурацила, на вскрытии отмечались следующие макроскопические проявления: на 3 сутки легкие бледно-розового цвета, отечные, с очагами уплотнения легочной ткани, с единичными нежными спайками между париетальной и висцеральной плеврой, увеличенными лимфатическими узлами. На 5 сутки отек и уплотнения сохраняются, лимфоузлы увеличены. В группе животных, усыпленных на 7 сутки, отечность снижается, лимфоузлы уменьшаются. На 10 сутки количество спаек увеличивается, меняется характер спаек, они становятся более плотными. На 31 сутки уплотнения сохраняются, хотя значительно уменьшается их общее количество, отек отсутствует, лимфоузлы обычных размеров, спайки плотные.

При использовании 4% раствора натрия бикарбоната в исследованных группах животных отмечались следующие морфологические проявления: на 3 сутки легкие бледно-розового цвета, с незначительной отечностью, с единичными очагами уплотнения легочной ткани, незначительно увеличенными лимфатическими узлами. На 5 сутки отек начинает снижаться, уплотнения сохраняются, лимфоузлы обычных размеров. На 7 сутки отек окончательно исчезает, определяются единичные нежные спайки между париетальной и висцеральной плеврой. На 10-31 сутки количество спаек визуальное увеличивается без изменения их характера.

Изменения в легких и прилежащих тканях при плевродезе хлоргексидином в общих чертах сходны с теми, что наблюдались при применении 5-фторурацила, но с определенными отличиями, а именно, уже на 5 сутки отек был менее выражен, очаги уплотнения легочной ткани встречались гораздо реже, лимфоузлы увеличены незначительно, наблюдались рыхлые спайки. На 7 сутки отек и уплотнения визуальное не определялись, лимфоузлы обычных размеров. На 10 сутки визуализируются четко выраженные единичные плотные спайки между париетальной и висцеральной плеврой. На 31 сутки количество спаек увеличивается, они становятся более плотными.

В ходе микроскопического исследования плевральной полости животных после плевродеза 5-фторурацилом у 36 особей (72%) была обнаружена пневмония различной степени тяжести, послужившая причиной гибели 4 (смертность 8%) особей. У всех погибших крыс был обнаружен выпот объемом 2-3 мл. Типичная микроскопическая картина легких и прилежащей грудной стенки животных данной группы: на 3 день характеризуется диффузной эмфиземой лёгких, полнокровием лёгочной ткани, очагами межтоточной лимфоидной инфильтрации; на 5 день – фибринозно-фиброзная спайка с организацией (появление многочисленных капилляров, выраженная диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью фибробластов), на 7-10 день - блок лёгочно-мышечной ткани с организующейся фибринозной спайкой с формированием грануляционной ткани, с многоядерными клетками типа «красасывания инородных тел», на 31 сутки - лёгочная ткань с крупной организованной спайкой (рис. 1, 2).

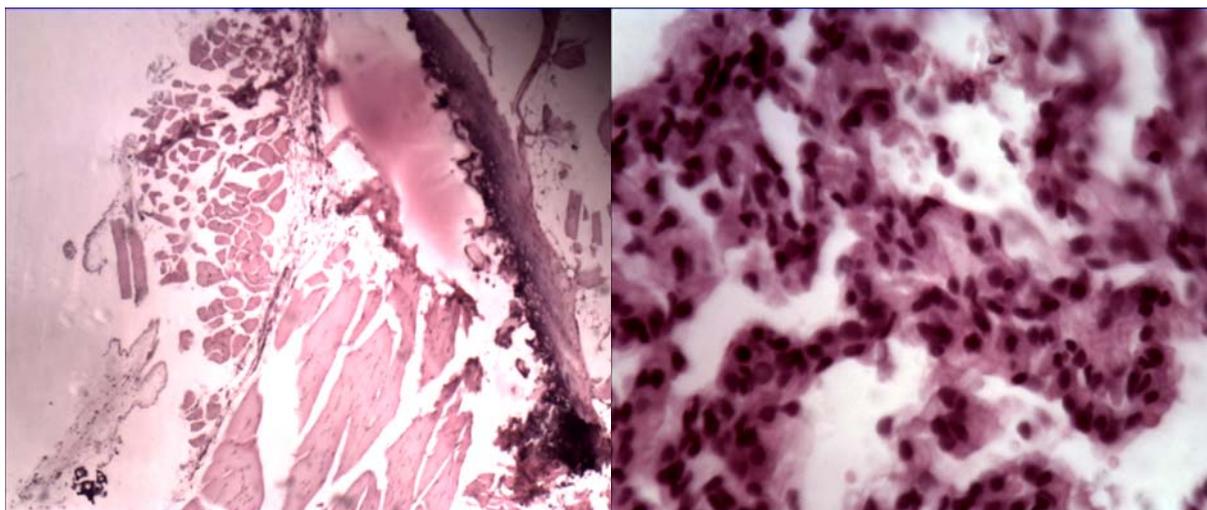


Рис. 1. Сочетание спаечного процесса и воспалительной инфильтрации в группах использования 5-фторурацила (Ув.)×10). Гематоксилин-эозин

Рис. 2. Особенности клеточной инфильтрации в легочной строме в группах использования 5-фторурацила: выраженное воспаление с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов (Ув.×40). Гематоксилин-эозин

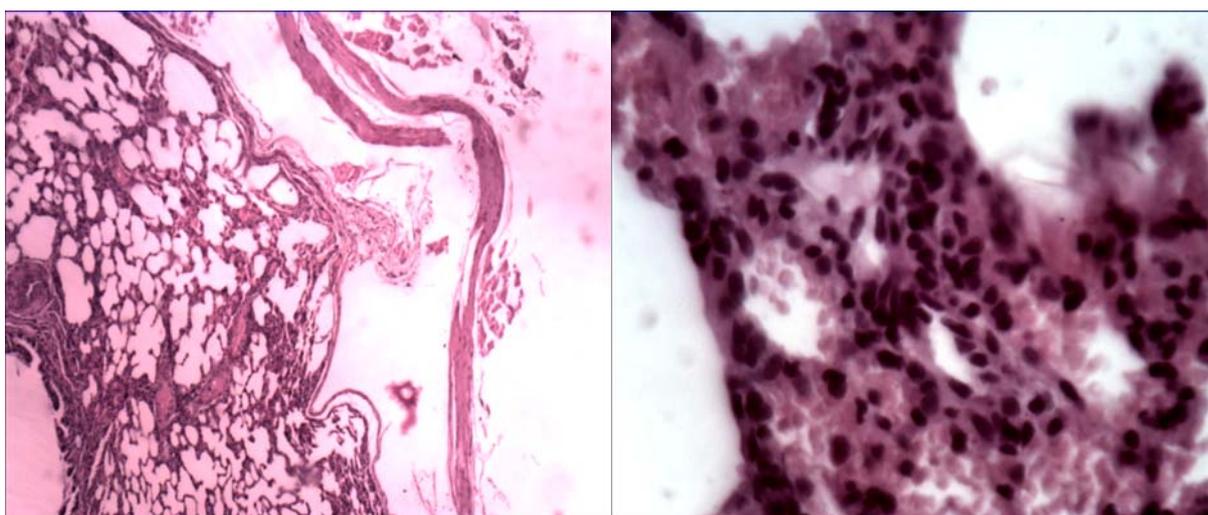


Рис. 3. Сочетание спаечного процесса и воспалительной инфильтрации в группах использования 4% раствора натрия бикарбоната (Ув. ×10). Гематоксилин-эозин

Рис. 4. Особенности клеточной инфильтрации в легочной строме в группах использования 4% раствора натрия бикарбоната: выраженное воспаление с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов (Ув. ×40). Гематоксилин-эозин

При микроскопическом исследовании легочного органокомплекса животных после плевродеза 4% раствором натрия бикарбоната у 30 особей (60%) была обнаружена пневмония различной степени тяжести, послужившая причиной гибели 2 (смертность 4%) особей. У всех погибших крыс был обнаружен выпот объемом 2-3 мл. Типичная микроскопическая картина легких и прилежащей грудной стенки крыс данной группы аналогична предыдущей, хотя с менее выраженным воспалительным компонентом и с более поздним формированием спаек: на 3 день – ткань лёгкого и мышечная ткань с легкими очаговыми фибринозными наложениями; на 5 день – кусочки легочной ткани, между мышечной и лёгочной тканью – рыхлая фибринозная спайка с началом организации, на 7-10 день – ткань легкого с нежными фибринозными спайками с началом организации, на 31 сутки – фрагменты лёгочной ткани с межлужочковой пневмонией и с нежной фиброзной спайкой с явлениями организации (рис. 3, 4).

Микроскопическое исследование плевральной полости животных после плевродеза хлоргексидином выявило у 24 особей (48%) пневмонию различной степени тяжести, послужившую причиной гибели

2 (смертность 4%) особей. У всех погибших крыс был обнаружен выпот объемом 2-3 мл. Типичная микроскопическая картина легких и прилежащей грудной стенки крыс данной группы сходна с таковой при использовании 5-фторурацила, но имеет существенные отличия: на 3 день – легкое полнокровное с эмфизематозным расширением альвеол, с тонкой фибринозной спайкой с началом организации, на 5 день – ткань лёгких и средостения с тонкими фибринозными спайками. На 7-10 день – ткань лёгкого и рыхлая фиброзная ткань средостения с тонкими одиночными фибринозными спайками с лимфоидной инфильтрацией, на 31 сутки – ткань лёгких и средостения с единичной тонкой организованной фибринозной спайкой (рис. 5, 6).

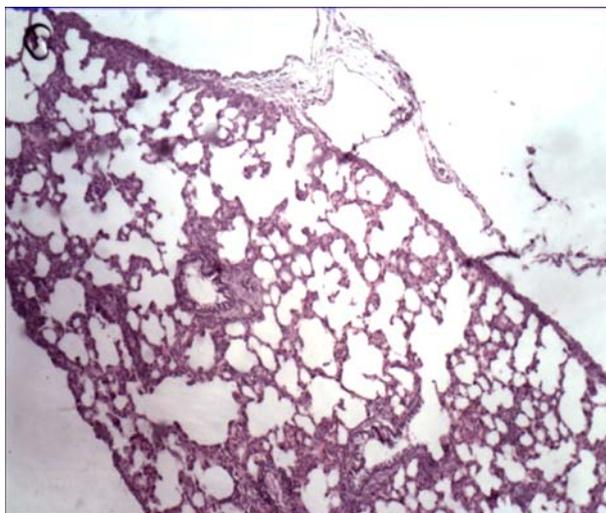


Рис. 5. Сочетание спаечного процесса и воспалительной инфильтрации в группах использования хлоргексидина (Ув. $\times 10$). Гематоксилин-эозин

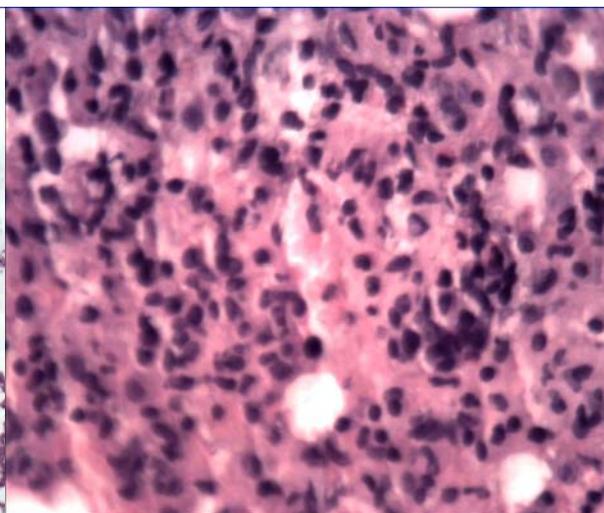


Рис. 6. Особенности клеточной инфильтрации в легочной строме в группах использования хлоргексидина: умеренная выраженность воспалительной реакции (Ув. $\times 40$). Гематоксилин-эозин

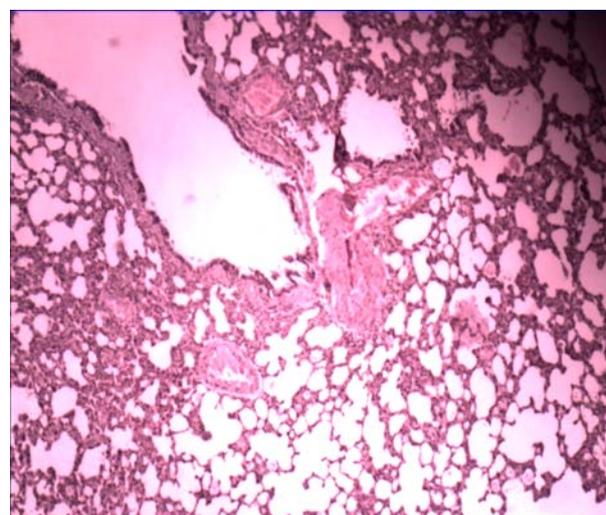


Рис. 7. Легочная ткань без признаков спаечного процесса в группе контроля (Ув. $\times 10$). Гематоксилин-эозин

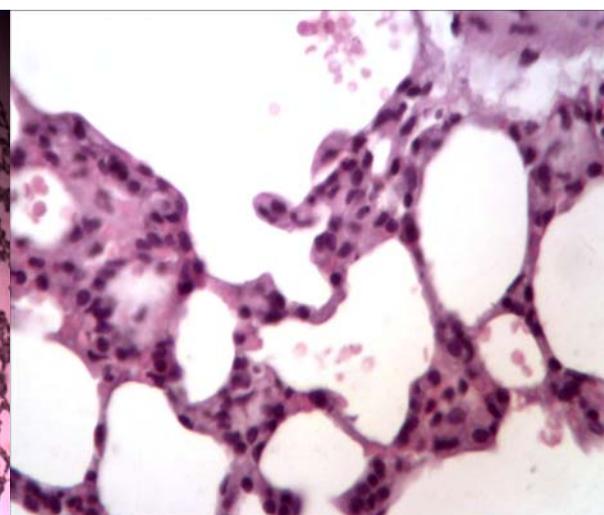


Рис. 8. Отсутствие клеточной инфильтрации в легочной строме в контрольной группе (Ув. $\times 40$). Гематоксилин-эозин

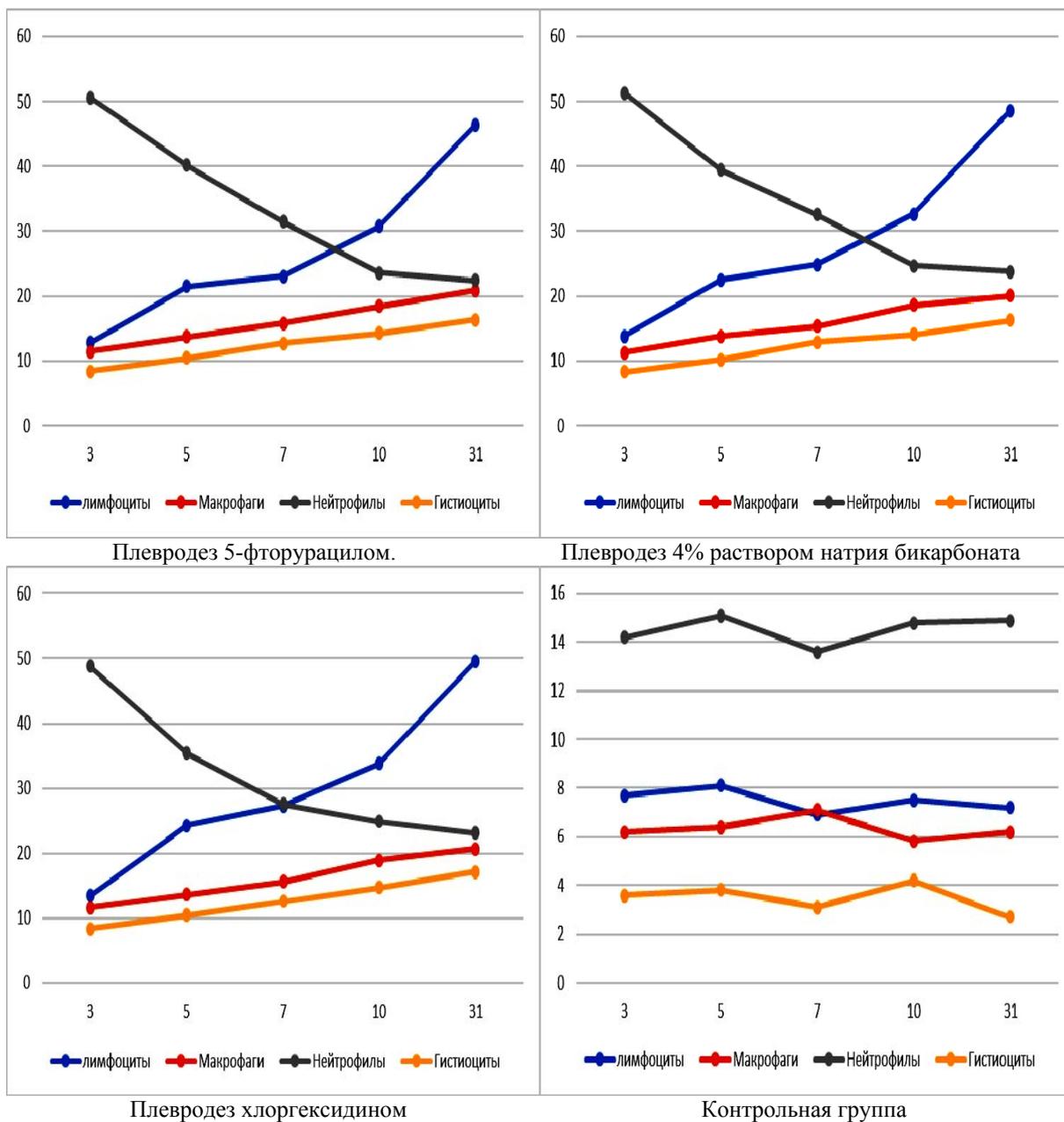


Рис. 9. Динамика численности изученных свободных клеточных элементов в легочной ткани

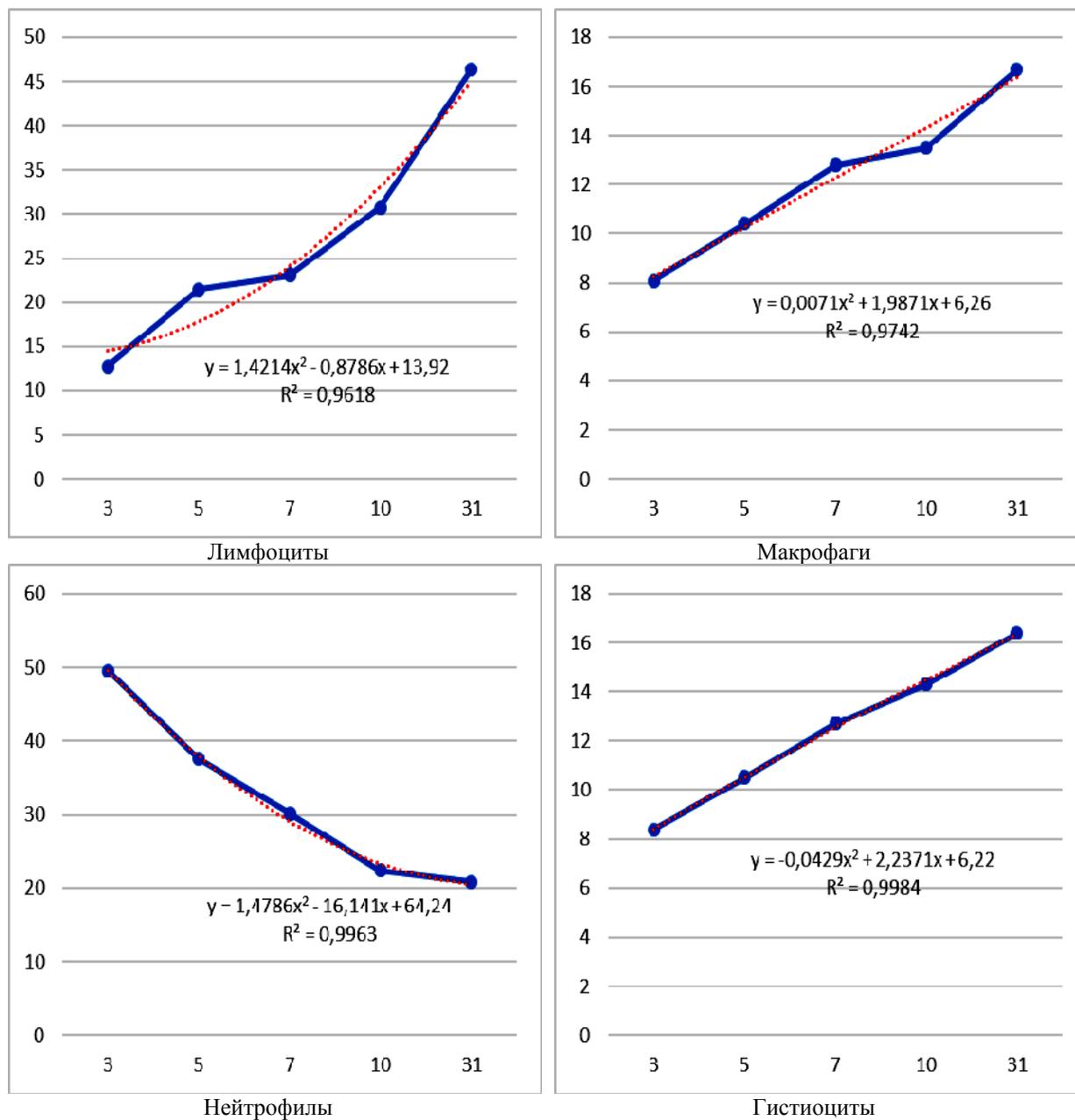


Рис. 10. Регрессионные модели динамики количества изученных свободных клеточных элементов в ткани легкого. (плевродез 5-фторурацилом)

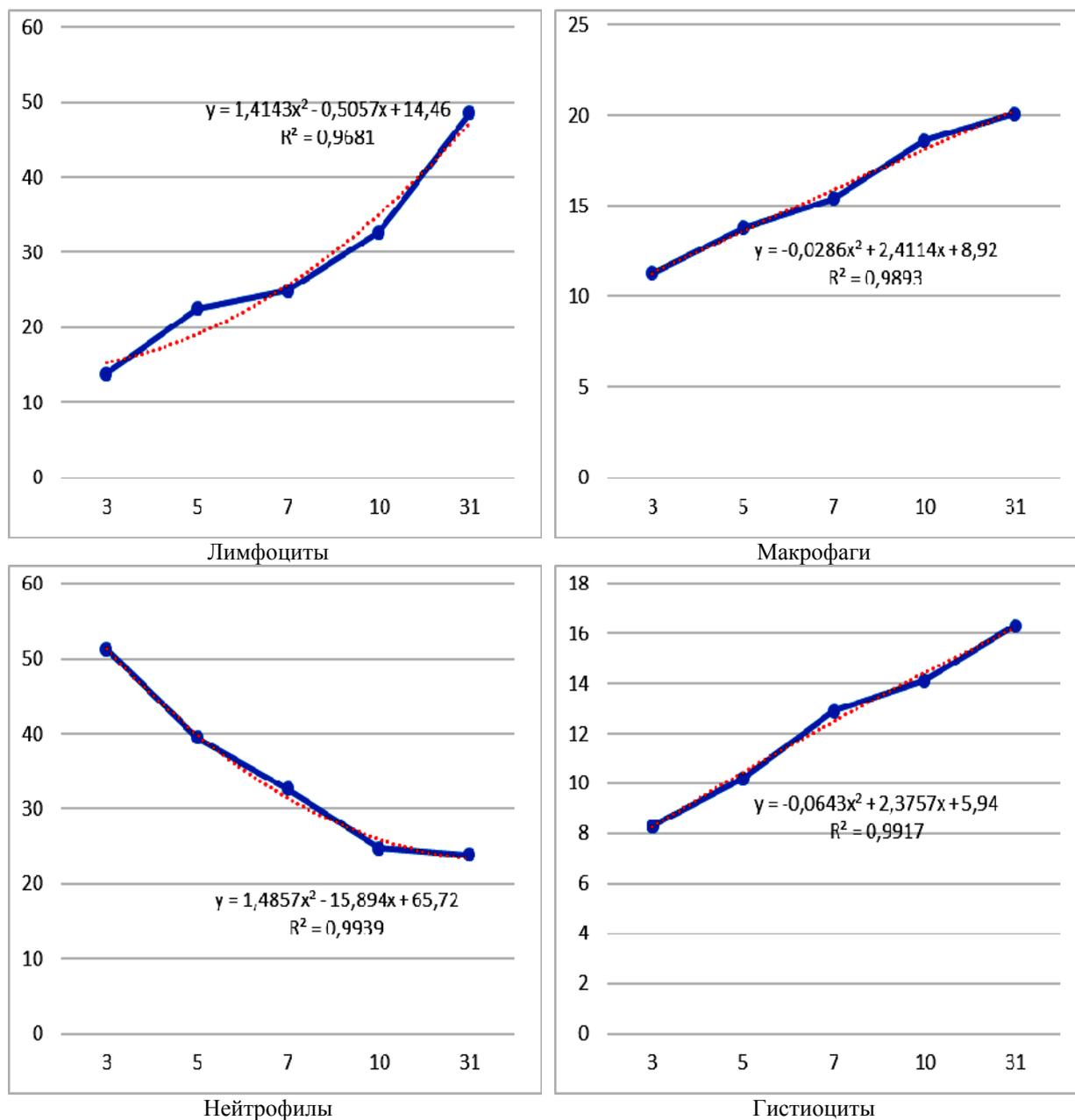


Рис. 11. Регрессионные модели динамики количества изученных свободных клеточных элементов в ткани легкого. (плевродез бикарбонатом натрия)

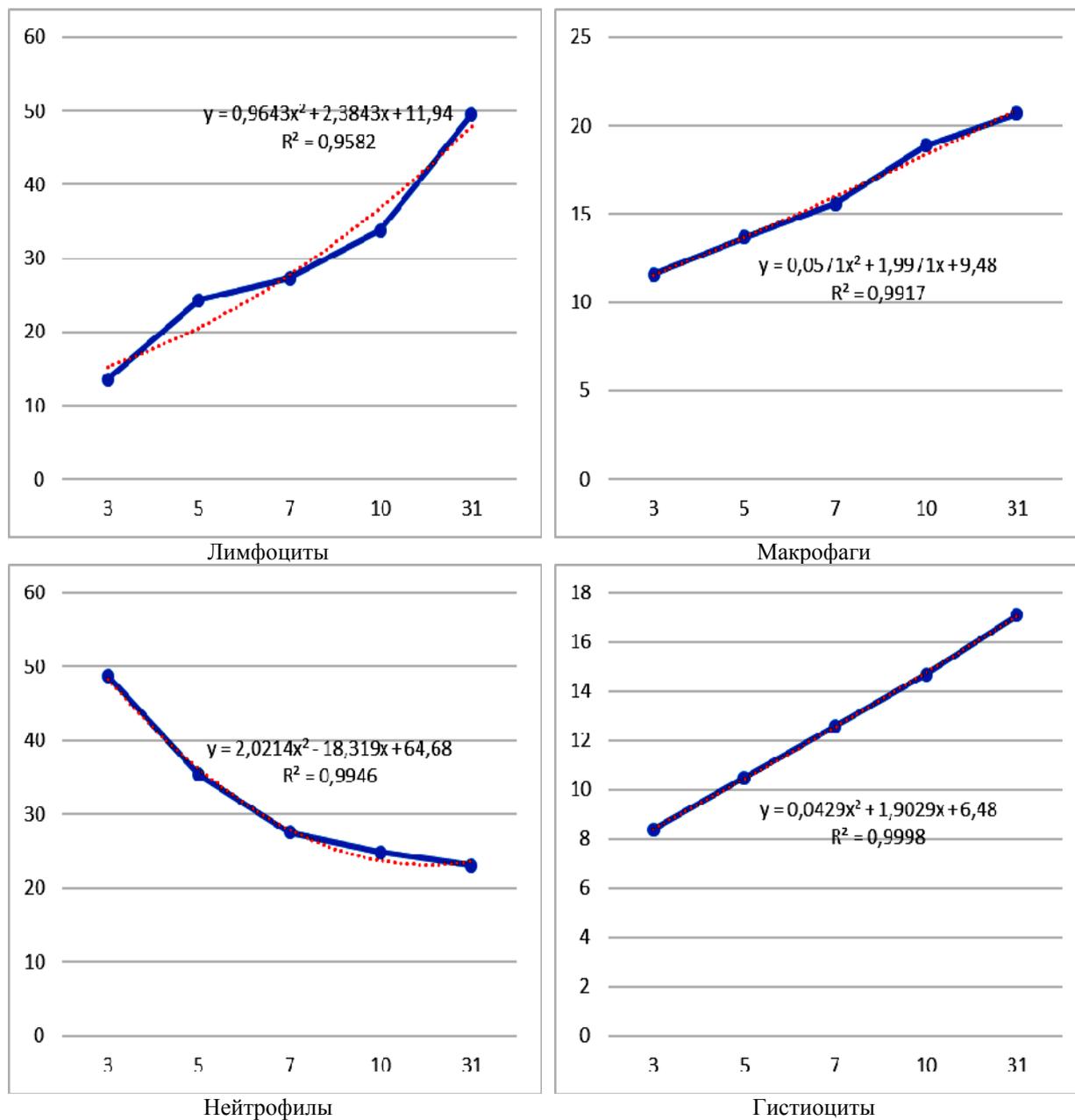


Рис. 12. Регрессионные модели динамики количества изученных свободных клеточных элементов в ткани легкого. (плевродез хлоргексидином)

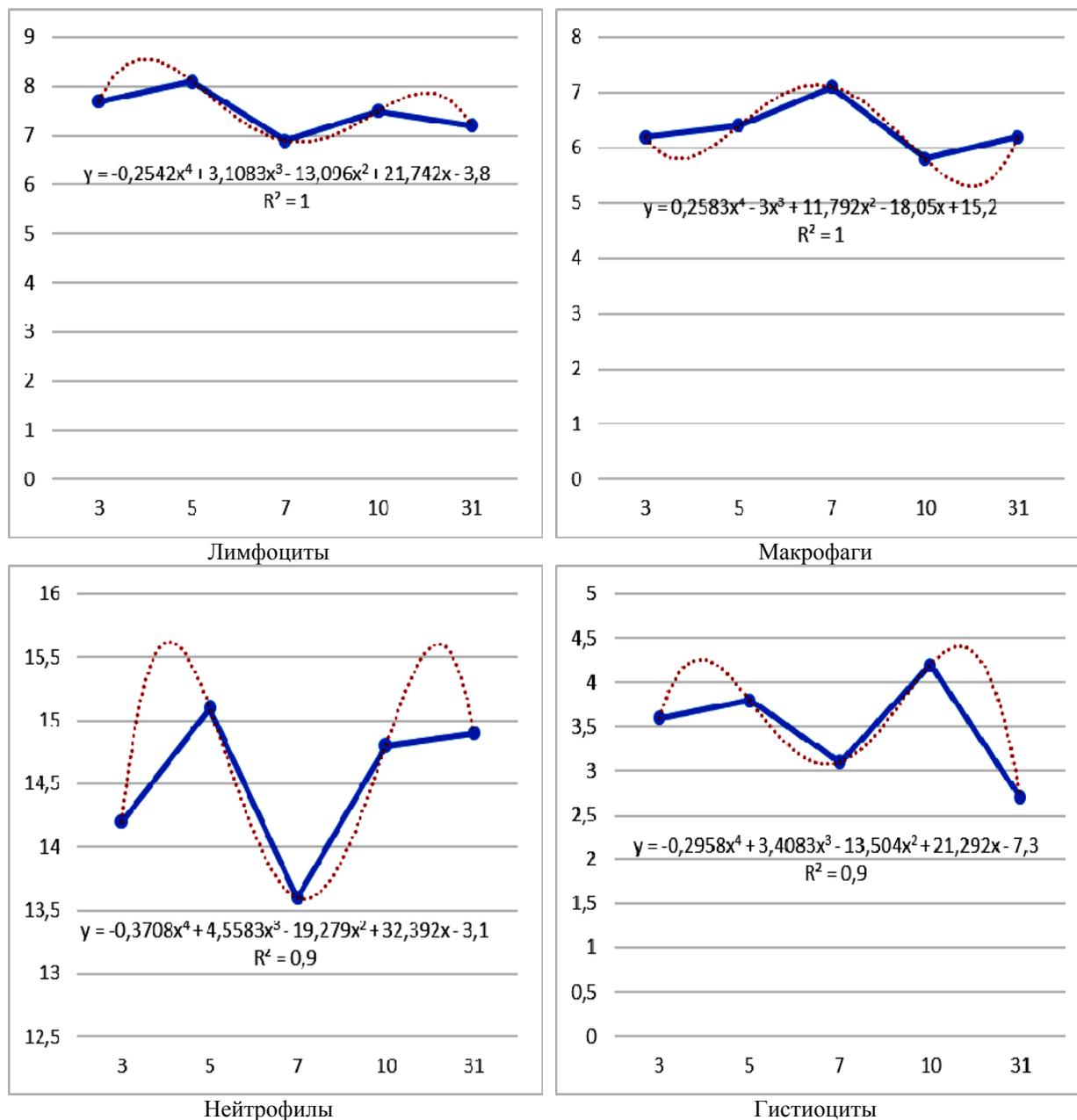


Рис. 13. Регрессионные модели динамики количества изученных свободных клеточных элементов в ткани легкого. (контрольная группа)

Выводы. Используемый для плевродеза 0,05% раствор хлоргексидина, способствует формированию морфологических изменений на поверхности плевры по типу рыхлого, колликвационного ожога с повышенным фибринообразованием.

При выборе между представленными в статье методами химического плевродеза оптимальным агентом для плевродеза является 0,05% раствор хлоргексидина, о чем свидетельствуют макроскопические изменения легких и стенки грудной клетки исследованных животных, а также результаты микроскопического анализа свободных клеточных популяций в легочной ткани, указывающие на меньшую выраженность и длительность процесса воспаления на фоне адекватного спайкообразования.

Разработаны регрессионные модели динамики клеточного состава свободных клеточных элементов в ткани легкого для каждого использованного химического агента, включая группу контроля. Данные модели позволяют с высокой долей вероятности предсказать морфологические изменения в легочной ткани в ходе плевродеза и использовать эти данные в прогностических целях.

Литература

1. Пландовский А.В. Рациональная хирургическая тактика лечения больных со спонтанным плевотораксом с использованием видеоторакоскопических методик: автореферат дисс. к.м.н. Минск, 2013. 25 с.
2. Сигал Е.И., Жестков К.Г., Бурмистров М.В., Пикин О.В. Торакоскопическая хирургия/ Под ред. Федоров И.В. М., 2012. 325 с.
3. Филоненко Д.В. Плевродез опухолевых плевритов с использованием бинарных каталитических систем: автореферат дисс. к.м.н. М., 2013. 117 с.
4. Alar T., Ozcelik C. Single-incision thoracoscopic surgery of pleural effusions for diagnosis and treatment // *Surg Endosc.* 2013. № 27. P. 4333–4336.
5. Bobbio A., Dechartres A., Bouam S. Epidemiology of spontaneous pneumothorax: gender-related differences // *Thorax.* 2015. №70. P. 653–658.
6. Cubuk S., Cufari M.E., eComment. The ways to increase the effectivity of pleurodesis. *Interactive CardioVasc // Thoracic Surgery.* 2016.
7. Hallifax R.J., Yousuf A., Jones H.E., Corcoran J.P., Psallidas I., Rahman N.M. Effectiveness of chemical pleurodesis in spontaneous pneumothorax recurrence prevention: a systematic review // *Thorax.* 2015.
8. Hamada S., Okamoto N., Watanabe I., Tsukino M. Is pleurodesis with 50% glucose solution in patients with spontaneous pneumothorax safe? A case series // *Elsevier.* 2016.
9. Mineo T.C., Sellitri F., Tacconi F., Ambrogi V. Quality of life and outcomes after nonintubated versus intubated video thoracoscopic pleurodesis for malignant pleural effusion: Comparison by a case matched study // *J Palliat Med.* 2014. № 17. P. 761–768.
10. Yoon D.W., Cho J.H., Choi Y.S., Kim J., Kim H.K., Zo J.I., Shim Y.M. Predictors of survival in patients who underwent video-assisted thoracic surgery talc pleurodesis for malignant pleural effusion // *Thorac Cancer.* 2016.

References

1. Plandovskiy AV. Ratsional'naya khirurgicheskaya taktika lecheniya bol'nykh so spontannym pnevmotoraksom s ispol'zovaniem videotorakoskopicheskikh metodik [Rational surgical tactics of treatment of patients with spontaneous pneumothorax using videothoracoscopic techniques][dissertation]. Minsk (Minsk region); 2013. Russian.
2. Sigal EI, Zhestkov KG, Burmistrov MV, Pikin OV. Torakoskopicheskaya khirurgiya [Thoracoscopic surgery]. Pod red. Fedorov IV. Moscow; 2012. Russian.
3. Filonenko DV. Plevrodez opukholevykh plevritov s ispol'zovaniem binarnykh kataliticheskikh system [Pleurodesis of tumor pleuritis using binary catalytic systems] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2013. Russian.
4. Alar T, Ozcelik C. Single-incision thoracoscopic surgery of pleural effusions for diagnosis and treatment. *Surg Endosc.* 2013;27:4333-6.
5. Bobbio A, Dechartres A, Bouam S. Epidemiology of spontaneous pneumothorax: gender-related differences. *Thorax.* 2015;70:653-8.
6. Cubuk S, Cufari ME, eComment. The ways to increase the effectivity of pleurodesis. *Interactive CardioVasc. Thoracic Surgery.* 2016.
7. Hallifax RJ, Yousuf A, Jones HE, Corcoran JP, Psallidas I, Rahman NM. Effectiveness of chemical pleurodesis in spontaneous pneumothorax recurrence prevention: a systematic review. *Thorax.* 2015.
8. Hamada S, Okamoto N, Watanabe I, Tsukino M. Is pleurodesis with 50% glucose solution in patients with spontaneous pneumothorax safe? A case series. *Elsevier.* 2016.
9. Mineo TC, Sellitri F, Tacconi F, Ambrogi V. Quality of life and outcomes after nonintubated versus intubated video thoracoscopic pleurodesis for malignant pleural effusion: Comparison by a case matched study. *J Palliat Med.* 2014;17:761-8.
10. Yoon DW, Cho JH, Choi YS, Kim J, Kim HK, Zo JI, Shim YM. Predictors of survival in patients who underwent video-assisted thoracic surgery talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Thorac Cancer.* 2016.

Библиографическая ссылка:

Изюмов М.С., Бульнин В.В., Бобровских А.М. Сравнительная морфологическая оценка эффективности плевродеза растворами натрия бикарбоната, хлоргексидина и 5-фторурацила // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-7.pdf> (дата обращения: 20.07.2017). DOI: 10.12737/article_5975a3b3e945d2.33593698