

Ще раз до питання про ендолімфатичну терапію

О. В. Кайряк¹, Н. Б. Губергіц²

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: ендолімфатична хіміотерапія, історія, методика, перспективи, ефективність

Вступ

Ендолімфатична, або лімфотропна, хіміотерапія має більше ніж піввікову історію застосування у клінічній практиці. Дані, отримані в різних онкологічних установах, демонструють кращі безпосередні та віддалені результати при застосуванні ендолімфатичної хіміотерапії порівняно з внутрішньовенним шляхом введення, характеризуючись меншою токсичністю.

Історія

Поштовхом до розробки методів ендолімфатичного введення препаратів стала рентгенологічна лімфографія. Використовувалися рентгеноконтрастні колоїдні речовини (коларгол, лімфолан, діодраст), що дозволили візуалізувати лімфатичні судини. Роботи у цьому напрямі датуються першою половиною ХХ століття [13].

Першим етапом у розвитку ендолімфатичної терапії була лімфотропна терапія. Лімфотропна терапія здійснюється шляхом створення підшкірного депо контрастної речовини або введення препарату безпосередньо в лімфатичний вузол. Наступним етапом стало введення препарату в русло лімфатичної системи шляхом одноразової пункції периферичної лімфатичної судини. Проведення тривалої ендолімфатичної інфузії стало можливим після втілення у життя ідеї Григорія Васильовича Бондаря. Було розроблено інструмент, що нагадує очний пінцет з гостро заточеними браншами, яким у зведеному положенні бранш пунктувалася лімфатична судина. Якщо бранші розвести, то через просвіт, утворений їх внутрішніми поверхнями, катетер вводиться в просвіт лімфатичної судини.

Лімфатична система

Лімфатична система у тканинах представлена мережами лімфатичних капілярів, що нагадують коріння рослин. Капіляри лімфатичної системи пронизують усі органи, за винятком головного та спинного мозку, паренхіми селезінки, епітеліального покриву шкіри та слизових оболонок, плаценти, хрящів, склери очного яблука, кришталика. Лімфатичні капіляри відсутні всередині часточок печінки, острівців Лангерганса підшлункової залози, мальпігієвих тілець ниркової паренхіми. Ці структури лише оповиті мережами лімфатичних капілярів [5].

Початкові ділянки капілярів являють собою пальцеподібні, замкнені з дистального кінця випинання і лакуни. На відміну від кровоносних лімфатичні капіляри не мають базальної мембрани, навколо судин немає також клітин Руже. Ендотеліальна стінка суцільна, замкнена, у вигляді синцитію. Ядра ендотелію змінюють своє положення у клітині та здатні до міотичного поділу. Клітини ендотелію мають виражену схильність до фагоцитозу, здійснення якого забезпечує основну, дезінтоксикаційну функцію лімфатичної системи. Ендотелій лімфатичних капілярів невіддільний від оточуючої сполучної тканини. Сполучнотканинні волокна, розтягуючись, перешкоджають спаданню лімфатичних капілярів. Зворотному плину лімфи перешкоджає система клапанів лімфатичних судин. Площина розподілу мережі лімфатичних капілярів визначається переважним напрямом, орієнтацією сполучнотканинних пучків. М'язи, залози та інші паренхіматозні органи пронизані тривимірними мережами лімфатичних капілярів [5].

Методика катетеризації лімфатичних судин

Катетеризація лімфатичних судин проводиться в умовах чистої операційної. Набір інструментів та комплектуючих для катетеризації містить майданчик, розширювач, кліпсу, катетер з мандреном, шовний та перев'язувальний матеріал.

Майданчик призначений для фіксації лімфатичної судини під час катетеризації. Це пластина з нержавіючої сталі розміром 10×100×2 мм, по центру якої проходить жолобок 0,5 мм глибиною. На одній із сторін майданчика перпендикулярно до його осі є 4 прорізи 1,5 мм, що починаються з 5 мм від його дистальної частини і розташовані з інтервалом 5 мм. Через прорізи лімфатична судина, що підлягає катетеризації, заводиться на майданчик і поміщається у жолобок. Медіальний та латеральний кути на проксимальній та дистальній частині майданчика закруглені. На проксимальній частині майданчика через штифт до нього заклепана пластина 10×500×2 мм, що обертається в межах 180° та призначена для зручності фіксації майданчика рукою. По нижньому краю майданчика в нього вмонтовано 3–4 магніти розміром 3×5 мм, що забезпечують фіксацію на майданчику розширювача для катетеризації.

Діаметр поверхневих лімфатичних судин на стегні не перевищує діаметра кінського волоса, тому для успішної катетеризації судину необхідно «роздмухати». Збільшення діаметра судини досягається накладенням кліпси до моменту взяття судини на майданчик вище від місця передбачуваної катетеризації. Кліпса повинна бути зроблена з легкого сплаву металів, щоб не тягнути на дно рани судину, яка катетеризується. Сталеві кліпси відтягують лімфатичну судину вниз, ускладнюючи катетеризацію. З цією ж метою нижче від розрізу на 12–15 см вводиться до 15 мл новокаїну з фізіологічним розчином або розчину альбуміну з подальшим проведенням легкого масажу. Під час проведення цієї процедури діаметр лімфатичної судини збільшується у кілька разів.

Найбільш поширеним є метод катетеризації лімфатичних судин стегна. Усередині від медіального краю кравецького м'яза в підшкірно-жировій клітковині розташовується мережа поверхневих лімфатичних судин, які досягають нижніх поверхневих пахвинних лімфатичних вузлів. Глибокі лімфатичні судини стегна знаходяться поруч із стегновою веною. Застосування поздовжнього чи поздовжньо-косого розрізу шкіри є переважачим. Перевагами цього доступу є можливість багаторазової катетеризації лімфатичних судин при проведенні хіміотерапії, більш швидке загоєння рани у зв'язку з розсіченням шкіри вздовж, а не поперек волокон. У разі планування кількох курсів хіміотерапії доцільно виконувати розрізи знизу вгору, тим самим зберігаючи можливість подальших оперативних втручань. У разі вираженої мережі лімфатичних судин проводилося до 12 курсів хіміотерапії на правому та лівому стегні.

Ефективність ендолимфатичної хіміотерапії

При порівнянні ендолимфатичного та внутрішньовенного методів введення хіміопрепаратів групи платини у поєднанні з фторурацилом або метотрексатом 289 хворим на рак яєчників T3N0-1 M0-1, переважну більшість у яких становила серозна аденокарцинома ($85,62 \pm 2,77$ і $84,93 \pm 3,17$), при ендолимфатичному методі зареєстрована вірогідно більша частота повних та часткових регресій ($59,63 \pm 3,87\%$), ніж при внутрішньовенному введенні ($32,03 \pm 4,14\%$) [1]. Застосування ендолимфатичної хіміотерапії фторурацилом $700\text{--}800$ мг/м² щодня протягом 5 днів у поєднанні з внутрішньовенним введенням доксорубіцину 40 мг/м² при лікуванні хворих на поширений неоперабельний рак шлунка ($n=33$) дозволило збільшити загальну ефективність до $39,4 \pm 8,5\%$ порівняно з особами ($n=32$), які отримували ті самі препарати внутрішньовенно ($12,5 \pm 5,84\%$). Медіана виживання (35 і 19 тижнів) та середня тривалість життя ($41,3 \pm 4,4$ та $23,8 \pm 3,4$ тижня) також вірогідно відрізнялися в порівнюваних групах [6]. Поєднання неoad'ювантної ендолимфатичної хіміотерапії (ЦМФ — циклофосфамід, метотрексат, 5-фторурацил) і променевої терапії за радикальною програмою у хворих на місцевопоширений рак молочної залози дозволило отримати безпосередній ефект у $72,1\%$ при трирічній виживаності $51,5\%$ і п'ятирічній виживаності $31,9\%$ [1]. Неoad'ювантна ендолимфатична терапія у поєднанні з дистанційною променевою терапією за

розщепленою програмою дозволила у $30,5\%$ хворих на рак прямої кишки отримати повну клінічну регресію пухлини, а у $67,8\%$ пацієнтів — часткову регресію та стабілізацію процесу [4]. Ці дані є наочною демонстрацією переваг комбінованого лікування пацієнтів з пухлинною хворобою.

Чому при ендолимфатичному введенні частіше реєструється ефект?

Механізм ефекту при ендолимфатичному методі введення лікарських засобів залишається багато в чому загадковим. Цій проблемі присвячені поодинокі роботи. У 1988 р. на засіданні московського товариства терапевтів доповідався фрагмент дисертаційної роботи під керівництвом А. Г. Чучаліна. Прозвучало припущення щодо можливості перенесення кортикостероїдів лімфоцитами. Надалі увагу привернула стаття Ю. Н. Бордюшкова зі співавт., опублікована в 1994 р. [3]. Авторами показано, що при введенні в с. chіli міченого радіоізотопом фторурацилу максимальне накопичення препарату спостерігалось в лімфатичних вузлах, пещерних бляшках та солітарних фолікулах кишечника, вилочковій залозі. Крім структур лімфоїдної системи, мітка накопичувалася в епіфізі. Найбільш вражаючим був експеримент, коли лімфоцити інкубувалися з фторурацилом *in vitro*, а потім ендолимфатично вводилися тварині з перевитою пухлиною. При цьому відзначалися максимальні індекси накопичення мітки в пухлині, які вірогідно відрізнялися від концентрації при внутрішньовенному шляху введення препарату [7].

Маючи лише спектрофотометричний метод визначення фторурацилу на базі Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України, ми вирішили подивитися, чи існує залежність між здатністю лімфоцитів до засвоєння фторурацилу, перенесення його в тканину-мішень та клінічними параметрами. До початку хіміотерапії у хворих на рак шлунка забиралася кров із ліктьової вени, виділялися лімфоцити, поміщалися в пробірки (три дублі на кожне дослідження) в ідентичній концентрації, інкубувалися з фторурацилом. До контрольних пробірок замість лімфоцитів додавався фізіологічний розчин. Після закінчення інкубації центрифугування проводилося протягом години при 800 g. Супернатант обережно відбирався до чистих пробірок. Концентрація фторурацилу, не поглиненого лімфоцитами, визначалася спектрофотометрично. За різницею фторурацилу між контрольними та дослідними зразками розраховувалася кількість препарату, поглиненого лімфоцитами конкретного пацієнта. Відзначено прямо пропорційну залежність між здатністю лімфоцитів до поглинання препарату та безпосереднім клінічним ефектом (повна або часткова регресія, стабілізація, прогресування) [2].

Надалі при порівнянні кількості поглиненого фторурацилу та середньостатистичного лімфоїдного пулу нуклеїнових кислот на одну клітину було виявлено дисонанс — кількість фторурацилу перевищувала розрахункову кількість тимідинових та уридинових нуклеозидів. Було розпочато пошук структур, що відокремлюються центрифугуванням разом із клітинною фракцією у нашому експерименті [8].

При пошуку параметрів ефективності хіміотерапії було показано, що у випадках реєстрації безпосереднього клінічного ефекту у хворих на злоякісні пухлини спостерігається більш високий рівень як спонтанного, так і індукованого хіміопрепаратами апоптозу в лімфоцитах периферичної крові [11]. Нагадаємо, що апоптоз є тим варіантом загибелі клітини, при якому інформація ДНК та РНК безслідно не зникає. *In vivo* апоптотичні тільця фагоцитуються сусідніми клітинами та професійними фагоцитами. Можна припустити, що ці клітини використовують білковий і нуклеїновий матеріал для власних будівельних або ремонтних робіт в умовах стресу. Тому термін «апоптоз» має синонім «альтруїстична клітинна загибель» [9]. Апоптотичні тільця є досить великими позаклітинними везикулами, що добре візуалізуються у світловому мікроскопі, осаджуються при центрифугуванні протягом години при 800 g [10].

Наступним етапом став доказ здатності апоптотичних тілець накопичувати хіміопрепарат і передавати його пухлинним клітинам. З цією метою як хіміопрепарат був обраний мітоксантрон, що належить до групи інтеркаляторів і має синій колір. Спочатку серія дослідів була проведена з доксорубіцином, але світлові аберації мікроскопа в червоно-жовтогарячій частині спектра зливалися з апоптотичними тільцями, забарвленими доксорубіцином.

Із асцитичної рідини хворого під візуальним контролем (мікроскопування) осаджувалися клітини, а в супернатант, позбавлений клітинної складової, але у зависі якого збереглися апоптотичні тільця, додавався мітоксантрон. Після інкубації апоптотичні тільця осаджувалися центрифугуванням і додавалися до клітин, отриманих з асцитичної рідини того ж хворого. Суміш ресуспендувалась у живильному

середовищі 199 і інкубувалась у термостаті протягом 12 годин. Далі клітини осаджувалися центрифугуванням, переносилися на предметні скельця, фіксувалися і забарвлювалися за Романовським — Гімзою. При мікроскопуванні були зареєстровані включення синього кольору в пухлинних клітинах асцитичної рідини [12]. Про здатність апоптотичних тілець переносити мітоксантрон свідчить і наступний експеримент. У три центрифужні пробірки додано однакову кількість мітоксантрону. У першу і другу пробірки внесено 2 мл плазми крові онкохворого, що не містить лейкоцити. До третьої пробірки замість плазми крові внесено 2 мл 0,9% фізіологічного розчину. Усі пробірки інкубувалися протягом 120 хвилин при 37 °С. Одну пробірку з плазмою крові центрифугували протягом 60 хвилин при 800 g. Концентрацію мітоксантрону визначали спектрофотометрично у відцентрифугованій пробірці та контрольній, що містила замість плазми крові фізіологічний розчин.

Перспективи подальших досліджень

З часів Пауля Ерліха перед онкологами поставлено завдання створення ефективного протипухлинного препарату, що не має токсичності щодо нормальних клітин хворого. Завдання не виконане до сьогодні. Головна складність, що заважає його виконанню, у тому, що до розвитку пухлини залучені нормальні клітини макроорганізму. Отримано докази участі у пухлинному прогресуванні тромбоцитів, макрофагів, нейтрофілів, лімфоцитів. Без системи кровотворення організм ссавця жити не може. Лікуванню від раку перешкоджає дозозалежна токсичність хіміопрепаратів. Тому ендолімфатичний шлях введення цитостатиків, який демонструє меншу токсичність порівняно з внутрішньовенним, має право на існування.

Література:

1. Бондарь В. Г., Лисовская Н. Ю., Никитина О. А., Кайряк О. В., Аль-Баргути А. А., Лифарь Ю. Ю. Альтернатива таксансодержащей химиотерапии в лечении распространенного первичного и рецидивного рака яичников. *Neoplasms*. 2014. № 1 (13). С. 54–61.
2. Бондарь Г. В., Кайряк О. В., Лисовская Н. Ю., Каниболоцкий А. Л. Определение индивидуальной чувствительности к 5-фторурацилу у больных злокачественными опухолями различных локализаций. *Антибиотики и химиотерапия*. 1999. Т. 44, № 2. С. 25–28.
3. Бордюшков Ю. Н., Златник Е. Ю., Кирсанова Л. Д. Распределение противоопухолевых препаратов в органах крыс с саркомой 45 при эндолімфатическом введении. *Экспериментальная онкология*. 1994. Т. 16, № 4–6. С. 415–418.
4. Борота А. В., Лисовская Н. Ю., Кайряк О. В., Шевченко В. В., Комендант В. В., Гандера В. Ф., Кожухарь Е. В., Исигов А. П., Лифарь П. В., Аль-Баргути А. А. Эндолімфатическая лекарственная терапия солидных опухолей различных локализаций: обзор литературы и собственные данные. *Новоутворення*. 2007. № 1. С. 54–59.
5. Жданов Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Ленинград, 1952.
6. Забудкин А. Ф., Попович Ю. А. Оценка эффективности и токсичности 5-фторурацила при различных способах введения больным с распространенным раком желудка. *Архив клин. и эксперим. медицины*. 2000, Т. 9, № 4. С. 483–486.
7. Кайряк О. В. Прогнозирование эффективности, опосредованной иммунокомпетентными клетками лимфотропной химиотерапии у больных злокачественными опухолями. *Матеріали науково-практичної конференції «Імунотерапія при лікуванні злоякісних новоутворень»*. Киев, 1998. С. 49–52.
8. Кайряк О. В. Содержание нуклеиновых кислот в лейкоцитах периферической крови и сыворотке у больных солидными опухолями при проведении эндолімфатической химиотерапии. *Архив клин. и эксперим. медицины*. 2000. Т. 9, № 4. С. 504–507.
9. Кайряк О. В., Дорошкевич В. С. Нуклеиновые кислоты в плазме и сыворотке больных на рак жіночої репродуктивной системы. *Здоровье женщины*. 2005. № 2 (22), Ч. 2. С. 16–18.
10. Кайряк О. В., Коростылева Т. В. Прогноз эффективности химиотерапии у больных злокачественными опухолями путем детекции апоптоза в лимфоцитах периферической крови. *Международ. симпозиум*

«Молекулярные механизмы генетических процессов и биотехнология». Москва, 18–21 ноября; Минск, 22–24 ноября 2001 г.

11. Кайряк О. В., Семикоз Н. Г., Лисовская Н. Ю. Частота спонтанного апоптоза в лимфоцитах периферической крови опухоленосителей как критерий прогнозирования эффективности специального лечения. *Цитология и генетика*. 1999. Т. 33, № 2. С. 23–26.
12. Кайряк О. В., Семикоз Н. Г., Лисовская Н. Ю., Лифарь П. В., Савицкая В. В., Фефелов А. И.

УДК 616.423+616.428]-089.819.1

doi: 10.33149/vkr.2023.02.10

UA Ще раз до питання про ендолімфатичну терапію

О. В. Кайряк¹, Н. Б. Губергриц²

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: ендолімфатична хіміотерапія, історія, методика, перспективи, ефективність

Першим етапом у розвитку ендолімфатичної терапії була лімфотропна терапія. Лімфотропна терапія здійснюється шляхом створення підшкірного депо контрастної речовини або введення препарату безпосередньо у лімфовузол. Наступним етапом стало введення препарату в русло лімфосистеми шляхом одноразової пункції периферичної лімфатичної судини. Проведення тривалої ендолімфатичної інфузії стало можливим після втілення в життя ідеї Г. В. Бондаря, який розробив спеціальний інструмент.

Катетеризація лімфатичних судин проводиться в умовах чистої операційної. Найбільш поширеним є метод катетеризації лімфатичних судин стегна. Всередині від медіального краю кравецького м'яза в підшкірно-жировій клітковині розташовується мережа поверхневих лімфатичних судин, які досягають нижніх поверхневих пахвинних лімфовузлів. Глибокі лімфатичні судини стегна знаходяться поруч із стеговою веною. Застосування поздовжнього чи поздовжньо-косого розрізу шкіри є переважним. Перевагами даного доступу є можливість багаторазової катетеризації лімфосудин при проведенні хіміотерапії, швидше загоєння рани у зв'язку з розсіченням шкіри вздовж, а не поперек волокон.

При порівнянні ендолімфатичного та внутрішньовенного методів введення хіміопрепаратів групи платини у поєднанні з фторурацилом або метотрексатом 289 хворим на рак яєчників Т3N0-1 M0-1, переважно більшість у яких становила серозна аденокарцинома ($85,62 \pm 2,77$ і $84,93 \pm 3,17$), при ендолімфатичному методі зареєстрована вірогідно більша частота повних та часткових регресій ($59,63 \pm 3,87\%$), ніж при внутрішньовенному введенні ($32,03 \pm 4,14\%$).

Застосування ендолімфатичної хіміотерапії фторурацилом $700\text{--}800\text{ мг/м}^2$ щодня протягом 5 днів у поєднанні з внутрішньовенним введенням доксорубіцину 40 мг/м^2 при лікуванні хворих на поширений неоперабельний рак шлунка ($n=33$) дозволило збільши-

ти загальну ефективність до $39,4 \pm 8,5\%$ порівняно з особами ($n=32$), які отримували ті ж препарати внутрішньовенно ($12,5 \pm 5,84\%$). Медіана виживання (35 і 19 тижнів) і середня тривалість життя ($41,3 \pm 4,4$ і $23,8 \pm 3,4$ тижня) також вірогідно відрізнялися у порівнюваних групах.

13. Привес М. Г. Рентгенография лимфатической системы. Ленинград, 1948.

14. Хилько Д. А. Неoadьювантная эндолимфатическая полихимиотерапия в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы. *Новоутворення*. 2007. № 1. С. 109–112.

ти загальну ефективність до $39,4 \pm 8,5\%$ порівняно з особами ($n=32$), які отримували ті ж препарати внутрішньовенно ($12,5 \pm 5,84\%$). Медіана виживання (35 і 19 тижнів) і середня тривалість життя ($41,3 \pm 4,4$ і $23,8 \pm 3,4$ тижня) також вірогідно відрізнялися у порівнюваних групах.

Ендолімфатичний шлях введення цитостатиків, що демонструє меншу токсичність у порівнянні з внутрішньовенним, має право на існування та подальшу розробку вдосконалених методів проведення.

EN Revisiting the question of endolymphatic therapy

О. V. Kajryak¹, N. B. Gubergrits²

¹Donetsk National Medical University, Ukraine

²“Into Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

Key words: endolymphatic chemotherapy, history, technique, prospects, efficacy

Lymphotropic therapy was the first step in the development of endolymphatic therapy. Lymphotropic therapy was carried out by creating a subcutaneous depot of a contrast agent or injecting the drug directly into the lymph node. The next step was the introduction of the drug into the lymphatic system by a single puncture of the peripheral lymphatic vessel. After G. V. Bondar put his idea into action by making a special tool, it became possible to do long-term endolymphatic infusion.

Lymphatic catheterization is performed in a clean operating room. Catheterization of the thigh lymphatic vessels is the most common technique. A network of superficial lymphatic vessels extends from the medial edge of the sartorius muscle into the subcutaneous fat, reaching the lower superficial inguinal lymph nodes. The deep lymphatic vessels of the thigh are adjacent to the femoral vein. The use of a longitudinal or longitudinal-oblique skin incision is preferable. The benefits of this access are that lymphatic vessels can be catheterized more than once during chemotherapy and wounds heal faster because the skin is cut along the fibers instead of across them.

When comparing endolymphatic and intravenous methods of administration of platinum group chemotherapy drugs in combination with fluorouracil or methotrexate in 289 patients with T3N0-1 M0-1 ovarian cancer, the vast majority of whom had serous adenocarcinomas (85.62 ± 2.77 and 84.93 ± 3.17), a significantly higher frequency of complete and partial regressions was regis-

tered ($59.63 \pm 3.87\%$) with the endolymphatic technique than with intravenous administration ($32.03 \pm 4.14\%$). Endolymphatic chemotherapy with fluorouracil 700–800 mg/m² daily for 5 days in combination with intravenous administration of doxorubicin 40 mg/m² in the treatment of patients with advanced, inoperable gastric cancer (n=33) increased overall efficacy to $39.4\% \pm 8.5\%$ when compared to patients (n=32) who received the

same drugs intravenously ($12.5\% \pm 5.84\%$). The compared groups had significantly different median survival (35 and 19 weeks) and life expectancy (41.3 ± 4.4 and 23.8 ± 3.4 weeks).

The endolymphatic administration of cytostatics, which demonstrates less toxicity compared to the intravenous one, has the right to exist and the potential to further develop improved techniques of administration.