

УДК 615-032.7:615.849:616.24-006.6

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АУТОПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО С ЭКССУДАТИВНЫМ ПЛЕВРИТОМ

© 2005 г. И.А. Лейман, С.З. Карташов

Offered way of treatment by lung cancer patients with pleural effusion, concluding in the chemotherapy on autopleural liquid. From 14 sick, beside 12 (85,7%) manage to reach a stopping an accumulation effusion, beside one sick (7,15%) was swept away reduction of accumulation of liquid, beside one sick (7,15%) was a progressing a process, beside 9 (64,28%) sick noted regression of primary cancer process different degrees, beside 4 (28,57%) – a stabilization.

Первичный рак легкого является частой причиной возникновения плеврального выпота. Известно, что частота развития экссудации или трансудации в плевральную полость при всех видах злокачественных опухолей составляет около 70 случаев на 100 000 населения в год, от 10 до 35 % из них связаны с раком легкого [1, 2]. Недостаточная эффективность лечения (полные ремиссии удается достичь в 35 – 40 %) [3] и нередкое развитие опухолевых плевритов у химиорезистентных и ослабленных больных, у которых невозможно применить традиционные методы лечения, заставляют искать новые подходы к лечению данной патологии.

Наиболее частой причиной выпота является метастазирование в плевру и лимфатические узлы средостения. Плевральный выпот при опухолях имеет сложное происхождение: накопление жидкости обусловлено увеличением проницаемости капилляров вследствие их воспаления или разрыва эндотелия, а также ухудшением лимфатического дренажа из-за обструкции лимфатических путей опухолью и прорастания опухоли в плевру. Накоплению выпота могут способствовать нарушение питания и снижение содержания белка в сыворотке крови [4]. В подавляющем большинстве случаев злокачественный плевральный выпот – экссудат, т.е. соотношение белка в плевральной жидкости и плазме более 0,5 [5]. Потеря во время плевральных пункций жидкости, белка и микроэлементов ведет к ухудшению состояния больных, их истощению. Выход видится в переливании аутоплевральной жидкости в кровяное русло больного, разумеется, после получения положительного ответа на стерильность этой жидкости и последующей элиминацией возможных опухолевых клеток. В качестве одного из способов для элиминации опухолевых клеток можно использовать центрифугирование экссудата, разделение его на жидкую и клеточную часть. Однако более целесообразным нам представляется не просто реинфузировать жидкую часть плевральной жидкости, а использовать ее как аутобиологическую среду для проведения химиотерапии. В РНИОИ, где разработаны и нашли широкое применение методы введения цитостатиков на естественных средах организма, было показано, что соединение химиопрепаратов с белками лимфы усиливает их тропность к опухоли [6]. Было установлено, что связывание цитостатиков с альбумином плазмы обеспечивает их быстрое накопление и длительное пребывание в быстропролиферирующих тканях – опухоли, слизистые, клетки крови [7], что позволяет рассматривать ауто-

плазму как модификатор действия химиопрепаратов. Было исследовано накопление доксорубина [8] в органах белых крыс с саркомой С-45. Доксорубин инкубировали с аутоплазмой в течение 45 мин и вводили внутривенно. Установлено, что через 1 ч доксорубин попадает в наибольшем количестве в печень и легкие. Высокую степень накопления препарата в легких можно объяснить тем, что первым барьером на пути распределения химиопрепарата является микроциркуляторный ареал легкого с его обширной площадью всасывания, в том числе с помощью его макрофагальных структур [9]. Мы рассцениваем аутоплевральную жидкость как одну из биологических жидкостей организма, содержащую сывороточный альбумин, и нам представляется перспективным ее использование у больных с опухолевыми плевритами при раке легкого как среды для растворения химиопрепаратов при проведении системной и внутриплевральной химиотерапии. Это позволит провести у больного химиотерапию на аутобиологической среде, не подвергая, с одной стороны, ослабленного больного манипуляции забора крови, а с другой – возвращая в организм белок, микроэлементы, которые он вынужденно теряет при эвакуации экссудата из плевральной полости.

Почему именно сочетание системной и внутриплевральной химиотерапии? Эффективность традиционной системной химиотерапии при злокачественном плевральном выпоте, связанном с немелкоклеточным раком легкого, не превышает в среднем 25–35 %, причем ремиссии обычно носят кратковременный характер [9, 10]. Однако, с одной стороны, мы ожидаем повышения эффективности химиотерапии на аутоплевральной жидкости в сравнении с традиционной системной химиотерапией, а с другой – целью системного введения химиопрепаратов является не только воздействие на первичный очаг в легком, но и на возможные клинические и доклинические метастазы, увеличивая тем самым качество и длительность жизни больных. Целью внутриплевральной химиотерапии является, прежде всего, ликвидация выпота в плевральную полость. В отличие от неспецифических склерозирующих агентов (тальк, тетрациклин, доксициклин и т.п.), приводящих к развитию грануляционной ткани, которая затем инфильтрируется опухолью [11], эффект блеомицина и цитотоксический, и склерозирующий (ожог, утолщение плевры, облитерация плевральной полости). Полагают, что блеомицин индуцирует воспалительную реакцию с исходом в плевродез, в то время как тетрациклин стимулирует мезотели-

альные клетки плевры, которые в свою очередь воздействуют на фибробласты подобно фактору роста [12; 13]. В эксперименте на собаках показано, что блеомицетин вызывает инфильтрацию плевры лейкоцитами на 7-е сутки и массивные фиброзные изменения в плевральной полости на 28-е сутки после его инстилляции, при этом само легкое остается интактным [2]. При внутривнутриплевральном введении блеомицетина концентрация в жидкости в 10 – 15 раз больше, чем в плазме, так как всасывается системно не более 45 % препарата, к побочным эффектам относятся лихорадка, иногда тошнота. Миелосупрессии не отмечено [12, 13]. Именно блеомицетин мы предлагаем использовать для внутривнутриплеврального введения параллельно проведению системной химиотерапии, средой для растворения блеомицетина использовать также аутоплевральную жидкость, однако не подвергая последнюю центрифугированию.

Предложенный нами способ заключается в том, что выполняется плевральная пункция, посев плевральной жидкости на стерильность, для проведения химиотерапии производится забор 20 мл плевральной жидкости, которая соединяется с 15 – 20 мг блеомицетина, после чего смесь инкубируют. Максимально полно эвакуируют плевральную жидкость из плевральной полости в пакеты «Гемакон» по 500 мл, после чего вводится смесь блеомицетина и плевральной жидкости в плевральную полость. Пакеты с плевральной жидкостью центрифугируют при 2000 об./мин 60 мин. Жидкую часть отделяют, замораживают. Осадочную часть отправляют для цитологического исследования на АК. Через 2–3 дня после получения положительного ответа анализа на стерильность начинают химиотерапию на аутоплевральной жидкости. Для этого по мере необходимости размораживают пакеты «Гемакон» с плевральной жидкостью из расчета 1 пакет на одно введение химиопрепаратов, соединяют с химиопрепаратом, инкубируют, вводят внутривенно капельно. Для проведения системной химиотерапии мы используем схему CAP. По мере накопления жидкости в плевральной полости повторяют плевральные пункции с аналогичными манипуляциями по забору плевральной жидкости, введением блеомицетина.

По данной методике нами было пролечено 14 больных. Из них 8 – мужчины и 6 – женщины, возраст колебался от 41 года до 68 лет, средний возраст составил 58 лет. По распространенности процесса больные распределились следующим образом: у 7 (50 %) больных – IV стадия заболевания, у 7 (50 %) – III стадия. Из 14 больных, пролеченных по данной методике, у 12 (85,7 %) нам удалось достичь прекращения накопления экссудата (кроме экссудата в остаточных полостях, не требующего удаления), у одной больной (7,15 %) было отмечено уменьшение накопления жидкости, однако из-за развившейся лейкопении до $1,7 \times 10^9$ лечение было прекращено, еще у одной (7,15%) было прогрессирование процесса. У 9 (64,28 %) больных отмечена регрессия первичного опухолевого процесса различной степени выраженности, у 4 (28,57 %) – стабилизация. При

этом еще трем больным с раком легкого и сопутствующим опухолевым плевритом проведена традиционная терапия, системно вводились препараты также по схеме CAP, но на физиологическом растворе, интраплеврально вводился блеомицетин на 0,5 % новокаине. У двух больных была IV стадия заболевания, у одной больной – III стадия. У двух пациентов отмечалось прогрессирование процесса на фоне проводимого лечения, у одной больной – стабилизация, однако из-за плохой переносимости лечение данной больной не удалось довести до конца, нарастала слабость, лейкоциты снизились с $7,3 \times 10^9$ до $3,5 \times 10^9$, артериальное давление колебалось от 160/100 до 100/60 – 80/60 мм рт. ст., больная была выписана для симптоматической терапии по месту жительства.

При бактериологическом исследовании плевральной жидкости у всех 17 больных посев роста не давал, бактериологический анализ из плевральной полости до и после лечения не выявил факта ее инфицирования в процессе проводимых манипуляций. При биохимическом исследовании плевральной жидкости отмечено, что соотношение белка экссудата к белку сыворотки крови составило в среднем 67,8 %, при этом содержание альбуминов в плевральной жидкости было в среднем 56,8 % от общего белка. При сравнительном анализе выявлено, что содержание белка сыворотки крови в процессе лечения на аутоплевральной жидкости увеличивалось в среднем на 7,4 % от исходного, и лишь у одной было снижение белка с 78 до 61 г/л. Сравнительный анализ щелочной фосфатазы в плевральной жидкости и сыворотке крови проводился у 8 больных, при этом у 6 щелочная фосфатаза плевральной жидкости была значительно ниже, чем в сыворотке крови, у двух – (одна из основной группы и одна из контрольной) концентрация щелочной фосфатазы экссудата превышала концентрацию ее в сыворотке крови в 6,8 и 6 раз соответственно. В дальнейшем у этих двух пациенток отмечено прогрессирование основного процесса, несмотря на проводимое лечение, в то время как у других шести – положительная динамика.

В настоящее время в торакальном отделении РНИОИ идет дальнейшее изучение данного способа лечения больных раком легкого с экссудативным плевритом.

Литература

1. Акопов А.Л. // Пульмонология. 2001. № 4. С.72–77.
2. Sahn S.A. // Chest Med. 1998. Vol. 19. P. 351 – 361.
3. Оразгельдыев К.Р. Внутривнутриплевральная иммунотерапия опухолевых плевритов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
4. Hausher F.H., Yarbo J.W. // Cancer Met Rew. 1987. Vol. 6(1). P. 24–30.
5. Assi Z. et al. / Chest. 1998. Vol. 113. P.1302–1304.
6. Сидоренко Ю.С. Клинико-экспериментальные аспекты эндолимфатической полихимиотерапии. Эндолимфатическая химиотерапия в лечении злокачественных опухолей. М., 1985. С. 95–104.

7. *Владимирова Л.Ю.* Неoadьювантная химиотерапия на естественных средах организма с применением пептида эпифиза в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2000.
8. *Куликова Е.В., Витвицкий В.М., Кохно А.В.* // Гематология и трансфузиология. 1998. Т. 43. №4. С.43–46.
9. *Бордюшков Ю.Н. и др.* Распределение доксорубицина, инкубированного с плазмой крови, в органах животных – опухоленосителей. Лечение рецидивов и метастазов злокачественных опухолей и другие вопросы онкологии. М., 2003. С.482–487.
10. *Naito T., Satah H., Ishikawa H. et al.* // *Anti cancer Res.* 1997. Vol. 17. P. 4743–4746.
11. *Patz E.F. et al.* // *Ibid.* 1998. Vol. 113. P. 1305–1311.
12. *Хабиб О.* // *Русский медицинский журнал.* 1997. Т. 5. № 19.
13. *Emad A. Rezain G.R.* // *Cancer.* 1996. Vol. 78(12). P. 2498–501.
14. *Fujita A, et al.* // *Gan To Kagaku Ryoho* 1997. Vol. 24. P. 1987–1991.