

© Коллектив авторов, 2017  
УДК 616.381-006.6-072.1-08:615.451.35

С. Ф. Багненко<sup>1</sup>, А. А. Захаренко<sup>1</sup>, А. С. Натха<sup>1</sup>, М. А. Беляев<sup>1</sup>, А. А. Трушин<sup>1</sup>,  
О. А. Тен<sup>1</sup>, Ю. П. Ковальчук<sup>1</sup>, Д. А. Зайцев<sup>1</sup>, М. В. Яковлева<sup>2</sup>

## КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОГО РЕЖИМА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России (ректор — академик РАН проф. С. Ф. Багненко);  
<sup>2</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России (дир. — проф. С. С. Алексанин), Санкт-Петербург

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Разработать оригинальное устройство для проведения лапароскопической аэрозольной химиотерапии и эффективный и безопасный режим проведения метода. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Проведено 6 серий экспериментально-клинических исследований. Экспериментальная часть выполнена на самцах кроликов (n=71). Метод применен у 4 пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Разработаны оригинальное устройство для проведения лапароскопической аэрозольной химиотерапии, и предложен режим проведения метода. Предложенный режим химиотерапии оказался эффективнее общепринятого. Побочных эффектов, осложнений не отмечено. Метод показал свою безопасность. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Лапароскопическая аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия в предложенном режиме является эффективным и безопасным методом лечения карциноматоза брюшины.

**Ключевые слова:** карциноматоз брюшины, аэрозольная химиотерапия, лапароскопия

*S. F. Bagnenko<sup>1</sup>, A. A. Zakharenko<sup>1</sup>, A. S. Nakhta<sup>1</sup>, M. A. Belyaev<sup>1</sup>, A. A. Trushin<sup>1</sup>, O. A. Ten<sup>1</sup>, Yu. P. Koval'chuk<sup>1</sup>, D. A. Zaitsev<sup>1</sup>, M. V. Yakovleva<sup>2</sup>*

### CLINICAL AND EXPERIMENTAL EVIDENCES OF EFFECTIVE MODE OF AEROSOL LAPAROSCOPIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY

<sup>1</sup> I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; <sup>2</sup> A. M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg

**OBJECTIVE.** The authors would like to design an original device for aerosol laparoscopic chemotherapy and propose the most effective and safe mode. **MATERIALS AND METHODS.** The experimental and clinical studies were carried out and included 6 series. Male rabbits (n=71) were used for experimental part and the method was applied on 4 patients in clinical part. **RESULTS.** The original device and the effective mode of its application were developed for aerosol laparoscopic chemotherapy. The supposed method of chemotherapy appeared to be more effective than the standard method. There weren't noted any complications or side effects. The method proved its safety. **CONCLUSIONS.** The aerosol laparoscopic intraperitoneal chemotherapy using the proposed regime is the effective and safe method of peritoneal carcinomatosis treatment.

**Key words:** peritoneal carcinomatosis, aerosol chemotherapy, laparoscopy

**Введение.** Карциноматоз брюшины (КБ) развивается не менее чем у 20–35% больных со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости [2]. При этом результаты лечения пациентов с имплантационным метастазированием остаются неутешительными — медиана общей выживаемости больных с КБ составляет 3,1 мес, средняя общая продолжи-

тельность жизни — 6 мес [4]. В связи с тем, что системная химиотерапия при КБ показала свою низкую эффективность, развитие получила концепция регионарного лечения [5]. Одним из новых способов регионарной химиотерапии КБ является лапароскопическая аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия (ЛАВХ), при котором в брюшной полости в условиях карбоксиперитонеума с помо-

щью специальных устройств создаётся аэрозоль из химиопрепарата с последующей его экспозицией [1]. Способ обладает рядом преимуществ перед другими методами: большая глубина проникновения лекарств, низкая травматичность, возможность многократного применения. В качестве цитостатиков используют доксорубицин в дозе  $1,5 \text{ мг/м}^2$  и цисплатин —  $7,5 \text{ мг/м}^2$ , растворенные в 150 мл изотонического раствора натрия хлорида. Экспозиция составляет 30 мин, внутрибрюшное давление 12 мм рт. ст., температура подаваемой смеси  $37^\circ\text{C}$ . В настоящий момент способ применяется только в паллиативных целях у инкурабельных больных, у которых исчерпан весь спектр стандартной терапии. Дозы химиотерапии редуцированы до 10% от системных. Метод не применяют в комбинации с хирургическим вмешательством. Межкишечные анастомозы являются противопоказанием к проведению ЛАВХ [3].

На сегодняшний день так и не сформулированы показания к проведению метода. Очень мало экспериментальных исследований по изучению эффективных режимов проведения ЛАВХ — подбор оптимальных, субтоксических доз химиопрепаратов, влияние внутрибрюшного давления и экспозиции на всасывание лекарств. Не совсем понятен отказ от профилактического применения метода и его комбинирования с хирургическими вмешательствами. И наконец, в России до сих пор нет лицензированного оборудования для проведения метода.

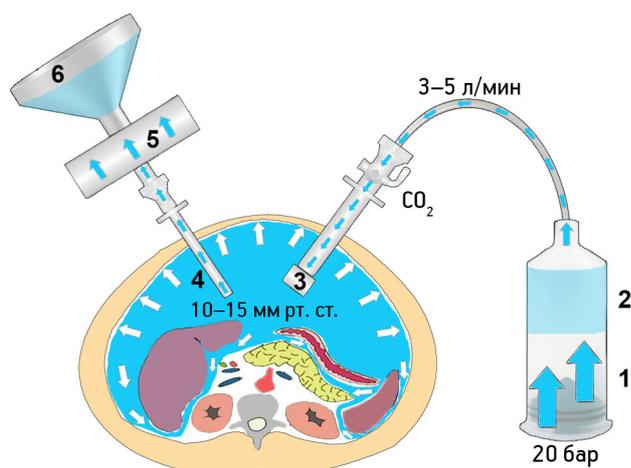


Рис. 1. Схема устройства для проведения лапароскопической аэрозольной химиотерапии.

- 1 — инжектор высокого давления; 2 — раствор цитостатика;
- 3 — оригинальный распылитель; 4 — троакар с видеосистемой;
- 5 — система фильтров для безопасной эвакуации аэрозоля;
- 6 — емкость для сбора аэрозоля

Цель исследования — разработать оригинальное устройство для проведения лапароскопической аэрозольной внутрибрюшной химиотерапии, эффективный и безопасный режим проведения метода с последующей апробацией в клинике.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели проведены 6 серий экспериментально-клинических исследований на базе Научно-исследовательского центра и отдела абдоминальной онкологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Экспериментальная часть выполнена на самцах кроликов ( $n=71$ ). В клиническую часть исследования включены 4 пациента (2 мужчины и 2 женщины) с диагнозом «рак желудка», у которых при диагностической лапароскопии выявлен карциноматоз брюшины и отсутствовали другие отдалённые метастазы. Обязательным условием являлось отсутствие тяжёлых сопутствующих патологий и противопоказаний к химиотерапии. Пациенты разделены на 2 группы. Контрольная — ЛАВХ в общепринятом режиме ( $7,5 \text{ мг/кг}$  цисплатина, давление 12 см рт. ст., экспозиция 30 мин) и основная — ЛАВХ в экспериментально разработанном режиме ( $75 \text{ мг/кг}$  цисплатина, 12 см рт. ст., экспозиция 15 мин). Всем больным проведено по 2 цикла ЛАВХ с интервалом в 21 день.

Операции проводили под наркозом. Схема устройства представлена на рис. 1. Во время операции заполняли контрольный лист готовности операционной и персонала к манипуляции, тем самым избегая малейших неточностей в проведении методики. После установки троакаров проводили диагностическую лапароскопию, определяли индекс карциноматоза брюшины (ИКБ) и прогностический фактор лечения (рис. 2). Производили биопсию метастатических узлов из 4 отделов брюшной полости и одного неизменённого участка брюшины для морфологического исследования.

В рабочий 12-мм троакар помещали распылитель, который присоединяли к инжектору. Колбу заполняли раствором цитостатика. Проверяли герметичность контура. Налаживали систему фильтров. По готовности дистанционно активировали инжектор и в течение 5 мин распыляли аэрозоль с последующей экспозицией в течение 30 мин. В дальнейшем последовательно отсоединяли системы троакаров, остаточную смесь десуффлировали в специальные ёмкости через систему фильтров.

Безопасность режимов оценивали по наличию интраоперационных и послеоперационных побочных эффектов и осложнений. Эффективность методики оценивали по определению динамики ИКБ, накопления асцитической жидкости, определению концентрации платины в крови и в брюшине пациентов, окраске индигокармином различных отделов брюшины при лапароскопическом лаваже, макроскопической и патоморфологической картине карциноматозных узлов.

**Результаты.** В итоге проведённого экспериментального исследования разработано оригинальное устройство, которое позволяет под контролем лапароскопии с избыточным давлением карбоксиперитонеума 12 мм рт. ст. с помощью инжектора высокого давления под давлением 20 бар проводить внутрибрюшинную химиотерапию микродисперсными частицами препарата за счёт оригинального распылителя с отверстием

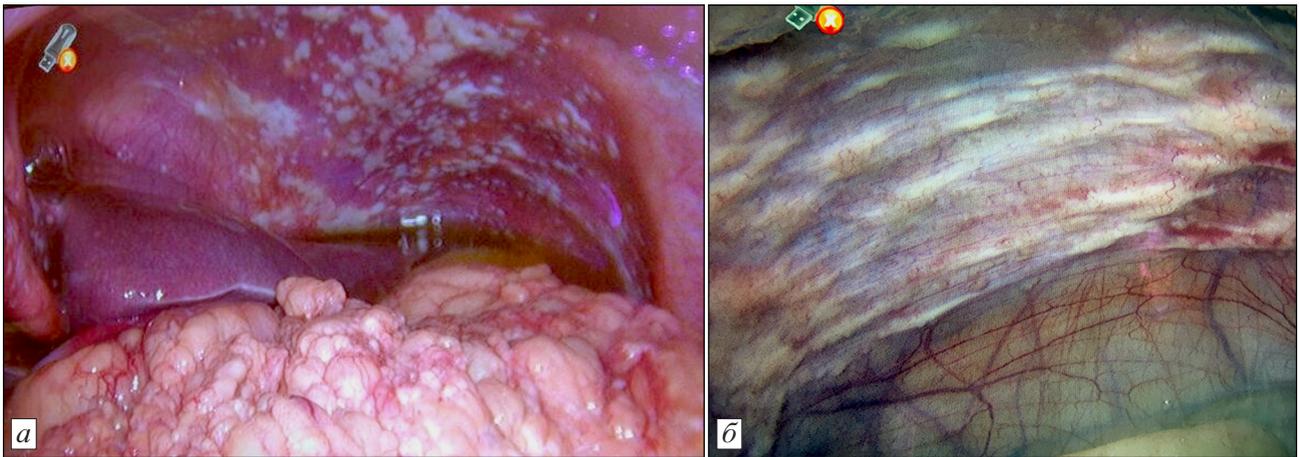


Рис. 2. Интраоперационная картина до (а) и после (б) проведения ЛАВХ пациентам основной группы

диаметром 0,2 мм на конце и углом сопла в 60°, позволяющими создавать аэрозоль с частицами 2–10 мкм (рис. 3). Установлено, что увеличение времени экспозиции и величины внутрибрюшного давления способствует незначительному росту концентрации химиопрепарата в тканях, однако значительно повышает его концентрацию в крови, тем самым вызывая токсические эффекты. Общепринятый (стандартный) режим ЛАВХ безопасен, однако концентрация платины в брюшине сравнима с таковой при системной химиотерапии, что ставит под сомнение целесообразность применения инвазивной методики.

Доказано, что максимально эффективный и безопасный режим ЛАВХ — это десятикратно увеличенная концентрация химиопрепарата (до системно применяемых доз) при снижении в 2 раза времени экспозиции (15 мин) и стандартном для лапароскопического пособия внутрибрюшном давлении. Предлагаемый режим проведения лапароскопической аэрозольной химиотерапии не сопровождался угрожающими жизни в послеоперационном периоде патологическими изменениями внутренних органов животных. В серии экспериментов при изучении заживления межкишечных анастомозов после стандартного (общепринятого) и предлагаемого режимов ЛАВХ, несостоятельности не было. Морфологический анализ показал отсутствие признаков плохой регенерации и воспаления в зоне анастомозов. Таким образом, метод можно сочетать с хирургическими вмешательствами.

Несмотря на описанный в литературе эффект одинаковых концентраций цитостатика в любой точке брюшной полости, эксперименты с красителем и определение концентраций платины в разных отделах живота показали неравномер-

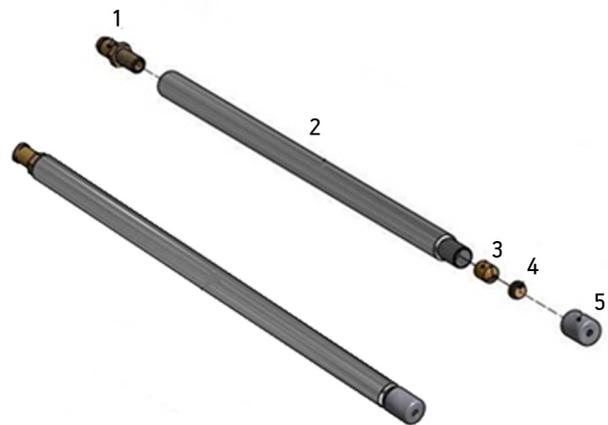


Рис. 3. Схема устройства распылителя.

1 — хвостовик; 2 — корпус; 3 — форсунка; 4 — сопло;  
5 — колпачок

ность распределения препарата со снижением его содержания «от центра к периферии». Данный факт требует изменения положения распылителя в процессе сеанса ЛАВХ. Распределение препарата оказалось эффективнее, чем при лапароскопическом лаваже.

Обе группы больных удовлетворительно перенесли оперативное пособие и анестезию. При проведении первичных и повторных сеансов ЛАВХ интраоперационных побочных эффектов и осложнений не было. Вследствие уменьшения времени экспозиции до 15 мин у больных основной группы общая продолжительность операции была меньше, чем в контрольной, и составила (57±12) и (69±8) мин соответственно. Послеоперационный период у всех пациентов был гладким. Клинико-лабораторные показатели, которые контролировали ежедневно в течение

Таблица 1

**Индекс карциноматоза брюшины  
при применении лапароскопической аэрозольной  
внутрибрюшной химиотерапии**

Пациенты	Индекс карциноматоза брюшины	
	1-й сеанс ЛАВХ	2-й сеанс ЛАВХ
1-й (контрольная группа)	14	16
2-й (контрольная группа)	9	13
3-й (основная группа)	15	13
4-й (основная группа)	12	8

Таблица 2

**Динамика накопления асцита  
при лапароскопической аэрозольной  
внутрибрюшной химиотерапии (ЛАВХ)**

Группы	Асцит	
	1-й сеанс ЛАВХ, л	2-й сеанс ЛАВХ, л
1-я (контрольная группа)	—	0,5
2-я (контрольная группа)	1	3
3-я (основная группа)	—	—
4-я (основная группа)	3	0,5

7 сут, не выходили за пределы нормы или не ухудшались по сравнению с их предоперационным уровнем. Проблем с восстановлением функции желудочно-кишечного тракта не было. Все пациенты выписаны на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии, т. е. оба режима ЛАВХ оказались безопасными для пациентов.

Несмотря на малую группу пациентов, предлагаемый режим ЛАВХ оказался эффективнее стандартного. У пациентов контрольной группы при повторном сеансе ЛАВХ отмечено прогрессирование заболевания, проявившееся увеличением ИКБ, нарастанием асцита (табл. 1, 2). Появились много новых карциноматозных узлов, и отмечено слияние последних между собой. Узлы увеличились в размерах, стали объемнее. Микроскопически лечебного патоморфоза не выявлено. У пациентов основной группы отмечена положительная динамика. Асцит не увеличился, индекс карциноматоза брюшины снизился. Узлы уменьшились в размерах и стали похожи на рубцовые площадки (см. рис. 2). Микроскопически отмечено частичное замещение опухоли соединительной тканью (рубцами).

При проведении масс-спектрометрии крови и участков брюшины после сеанса ЛАВХ отмечено значительное увеличение содержания платины в брюшине и опухолевых узлах у больных основной группы при крайне низкой концентрации препарата в крови (рис. 4).

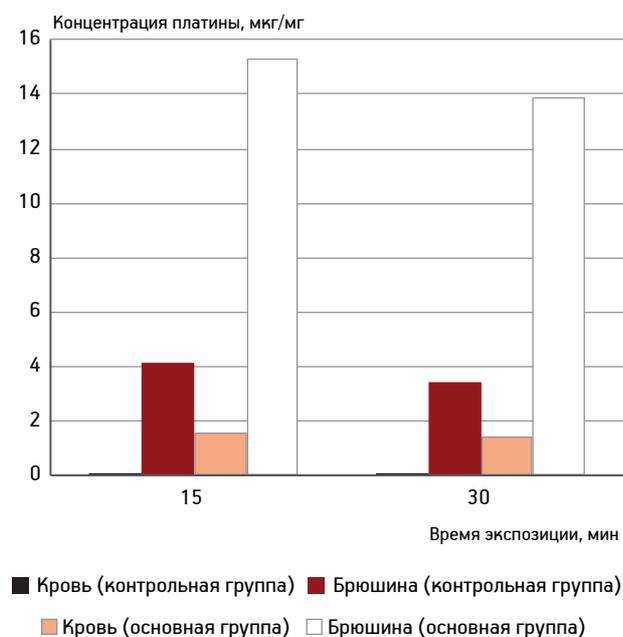


Рис. 4. Концентрация платины в крови и брюшине у пациентов контрольной и основной группы (данные масс-спектрометрии)

**Выводы.** 1. Предложено оригинальное устройство, которое позволяет под контролем лапароскопии с избыточным давлением карбокси-перитонеума 12 мм рт. ст. с помощью инжектора высокого давления под давлением 20 бар и оригинального распылителя с отверстием диаметром 0,2 мм на конце и углом сопла в 60°, создавать аэрозоль с частицами 2–10 мкм. По окончании сеанса ЛАВХ возможна безопасная эвакуация химиопрепарата через систему фильтров.

2. Увеличение времени экспозиции и величины внутрибрюшного давления способствует незначительному росту концентрации химиопрепарата в тканях, однако значительно повышает его концентрацию в крови, тем самым вызывая токсические эффекты.

3. При центральном расположении распылителя аэрозоль распределяется неравномерно, со снижением концентрации цитостатика в краниальном и каудальном направлении.

4. Экспериментально установлено, что максимально эффективный и безопасный режим ЛАВХ — это десятикратно увеличенная концентрация химиопрепарата (до системно применяемых доз) при снижении в 2 раза времени экспозиции (15 мин) и стандартном для лапароскопии внутрибрюшном давлении (для кролика — 10 мм рт. ст., 8 см рт. ст., 15 мин).

5. Предлагаемый режим проведения лапароскопической аэрозольной химиотерапии в послеоперационном периоде не сопровождался угрожающими жизни токсическими эффектами, осложнениями и патологическими изменениями внутренних органов животных.

6. Предложенное устройство и режим ЛАВХ испытаны в клинике. Побочных эффектов, осложнений не отмечено. Метод показал свою безопасность.

7. Предложенный режим ЛАВХ (75 мг/кг цисплатина, 12 см рт. ст., 15 мин) оказался эффективнее общепринятого, что проявилось при повторной операции снижением ИКБ, выраженности асцита и морфологическими признаками патоморфоза опухолевых узлов.

*Исследование одобрено локальным этическим комитетом университета и проводилось по всем требованиям Хельсинкской декларации 1975 г. Финансирование*

*осуществлялось за счёт средств гранта Президента РФ МД-5935.2016.7.*

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

1. Захаренко А.А., Натха А.С., Трушин А.А. и др. Аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия — новый эффективный способ лечения канцероматоза брюшины // Medline.ru. 2015 Т. 16. С. 834–849 [Zakharenko A.A., Natkha A.S., Trushin A.A. i dr. Aerozol'naya vnutribryushinnaya khimioterapiya — novyi effektivnyi sposob lecheniya kantseromatoza bryushiny // Medline.ru. 2015 Vol. 16. P. 834–849].
2. Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies // World J. Gastrointest. Oncol. 2010. Vol. 2. P. 31–35.
3. Reymond M.A. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21. P. 553–559.
4. Sadeghi B., Arvieix C., Glehen O. et al. Peritoneal carcinoma-tosis from non-gynecologic malignancies results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study // Cancer. 2000. Vol. 88. P. 358–363.

Поступила в редакцию 14.12.2016 г.

#### Сведения об авторах:

*Багненко Сергей Федорович* (e-mail: bagnenko\_spb@mail.ru), ректор, академик РАН, д-р мед. наук; *Захаренко Александр Анатольевич* (e-mail: 9516183@mail.ru), д-р мед. наук, доцент каф. онкол, руков. отдела абдомин. онкол. НИИ хир. и неотлож. мед.;

*Натха Александр Сергеевич* (e-mail: natxxxxa@mail.ru), аспирант каф. онкол. ПСПбГМУ; *Беляев Михаил Алексеевич* (e-mail: 8628926@mail.ru), канд. мед. наук, зав. отделен. онкол. № 1, научн. сотр. отдела абдомин. онкол НИИ хир. и неотложн. мед.; *Трушин Антон Александрович* (e-mail: anton.trushin@rambler.ru), хирург того же отделения и НИИ; *Тен Олег Андреевич* (e-mail: ten88oleg@mail.ru), хирург того же отделения и НИИ; *Ковальчук Юрий Павлович* (e-mail: info@1spbgtm.ru), канд. мед. наук, зам. главврача клиники по лаборатор. диагн. ПСПбГМУ; *Зайцев Данила Александрович* (e-mail: nu\_nrg@mail.ru), аспирант НИИ хир. и неотложн. мед.; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

*Яковлева Мария Владимировна* (e-mail: iakobovok@mail.ru), канд. биол. наук, ст. науч. сотр., зав. научн.-исслед. лаб. элементарного анализа; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 4/2