

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

"Утверждаю"

Председатель Ученого
медицинского совета
Министерства
здравоохранения СССР
академик АМН СССР

О.К. Гаврилов

**ЛИМФОТРОПНОЕ ВВЕДЕНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
(Средства и методы практической лимфологии)
ИНСТРУКТИВНОЕ ПИСЬМО**



Москва 1987

Выписка

из Приказа Министерства
здравоохранения СССР
№ 722 от 23 мая 1986 г.
"О создании Всесоюзного Центра
клинической лимфологии МЗ СССР"

"На Всесоюзный Центр возлагается:

- подготовка кадров специалистов;
- оказание методической помощи лечебным учреждениям при внедрении средств и методов клинической лимфологии в стране;
- проведение систематического контроля и анализа внедрения и использования средств и методов клинической лимфологии в стране".

Инструктивное письмо составлено во Всесоюзном Центре клинической лимфологии МЗ СССР и НИЛ 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова.

Ответственный составитель - профессор Ю.М.Левин

Лимфология, как наука, возникла после открытия лимфатических сосудов Азелли более 300 лет назад. За прошедшие столетия она сформировалась в одну из фундаментальных областей анатомии и физиологии. Клинический раздел лимфологии касался единичных заболеваний. При лечении подавляющего большинства болезней нарушения, возникающие в лимфатической системе, не учитывались. Однако в последние годы был выделен (как самостоятельный) раздел лечебной лимфологии, включивший в круг своих интересов заболевания к которым еще совсем недавно эта дисциплина никакого отношения не имела (3, 9). Ранее известные, модифицированные и вновь созданные средства и методы воздействия на лимфатическую систему позволяют улучшить терапию хирургических, терапевтических, онкологических, травматологических, гинекологических и многих других заболеваний (1).

Для того, чтобы обозначить отличие нового раздела от исторически сложившегося понимания клинической лимфологии мы, учитывая сугубо практический, общеклинический характер нового раздела, соответственно назвали его «практической (общеклинической) лимфологией». Его обоснование представлено в вышеуказанных монографиях. Принципиальная суть отражена в следующих обобщающих положениях:

I. Являясь одним из основных звеньев гемостаза и гуморального транспорта, лимфатическая система вовлекается во все патологические процессы, вне зависимости от их этиологии и патогенеза.

II. Нарушения функций лимфатической системы и их неадекватность влияют на развитие заболеваний, а нередко определяют их исход.

III. Коррекция возникающих нарушений и оптимизация неадекватных функций лимфатической системы являются важным, а в ряде случаев обязательным условием общей терапии.

Важно отметить, что большинство средств и способов практической лимфологии, при их эффективности, не требует дорогостоящей аппаратуры и дефицитных лекарств.

Проанализировав накопленные факты, Минздрав СССР признал необходимым широкое внедрение принципов, средств и способов практической лимфологии (Решение Бюро президиума УМС МЗ СССР от 13.03.84 г. Приказ МЗ СССР № 722 от 23.05.86 г.)

За прошедшее время выявилось, что такое внедрение происходит весьма неравнозначно: в одних лечебных учреждениях оно осуществляется весьма активно, в других освоены лишь единичные «лимфологические» методы, в третьих и их большинство к нему не приступали. Последнее в большей мере связано с отсутствием на местах информации о конкретных возможностях нового направления. Между тем такая информация имеется в достаточном объеме.

Данное инструктивное письмо призвано обозначить патогенетические возможности практической лимфологии, представить основную литературу, посвященную реализации принципов, средств и способов практической лимфологии, а также осветить некоторые простые методы, еще не нашедшие отражения в публикациях и методических письмах.

Практическая лимфология открыла ранее не существовавшие пути патогенетической терапии. Среди возможных

— **общие воздействия на лимфатический дренаж тканей.** Этот эффективный метод лечения (а с 452343, 825078, 825079, 939005, 1076119) направлен на усиление («лимфостимуляцию») транспорта жидкости в звеньях кровь — ткань — лимфа. Это позволяет вымывать из них накопившиеся продукты нарушенного метаболизма и некролиза, улучшать метаболизм. Достигается с помощью лекарственных средств и других методов, подробно описанных в приведенных монографиях (3, 8, 9, 10).

— **регионарные воздействия на лимфатический дренаж тканей.** Предполагает тот же эффект в ограниченной локализации. Достигается внутритканевым, внутривенным, эндолимфатическим или внутриартериальным (в соответствующую область) введением средств, влияющих на процессы гуморального транспорта и физическими методами (1, 3, 11, 15).

— **искусственное лимфообращение.** Представляет собой сочетание эндолимфатической инфузии лечебного и питательного раствора с выведением лимфы (а вместе с ней и раствора, не задержавшегося в лимфатической системе) из дренированного грудного протока (а с 293609). Основной смысл воздействия — детоксикация лимфососудистых путей и узлов, вымывание злокачественных или микробных клеток, создание больших концентраций лекарственных препаратов

непосредственно в лимфатической системе. Подробно представлено в монографиях (2, 3, 11) и в методическом письме (14).

— **регуляция свертываемости лимфы.** В первую очередь речь идет об уменьшении свертываемости при процессах гиперкоагуляции крови и лимфы. Последняя сопутствует нарушениям гемокоагуляции. Нередко она возникает самостоятельно, осложняя течение многих тяжелых заболеваний: воспаления, сепсис, инфаркты и т.д. (3, 5), требует понимания и коррекции.

— **управляемое дренирование грудного протока, экстракорпоральная обработка (очищение) и реинфузия лимфы или лимфозамена** (4, 6, 9, 10, 14). Комплекс мероприятий, направленный в основном на детоксикацию. Имеет самостоятельное значение, а также является одним из элементов **тотальной детоксикации организма.** В нее входит, помимо детоксикации лимфы, очищение других секторов организма: крови (гемосорбция, гемодиализ, гемоультрафильтрация.), тканей (стимуляция лимфатического дренажа), лимфососудистых путей и узлов («искусственное лимфообращение»), желудочно-кишечного тракта (промывание, энтеросорбция).

— **общая лимфососудистая, интранодулярная и лимфотропная терапия.** Применяется при необходимости создания в лимфатической системе высокой или умеренной концентрации препаратов, которые при обычном введении недостаточно проникают в лимфатическую систему, быстро инактивируются или удаляются: антибиотики, стимуляторы иммунитета, ингибиторы протеолиза и т.д. Обычно осуществляется путем катетеризации (пункции) лимфатического сосуда на нижней конечности или пахового лимфатического узла, что позволяет производить прямое эндолимфатическое введение лекарственных препаратов, разрешенных для этой цели. Непрямое (лимфотропное) введение, в основном осуществляют в область голени. Техника лимфососудистого введения лекарственных препаратов весьма подробно освещена в литературе (1, 2, 3, 7, 9, 12, 13, 14). Меньше известно об интранодулярной и лимфотропной терапии (11).

Интранодулярная терапия. Манипуляции на периферическом лимфатическом сосуде в ряде случаев оказываются затруднительными или нерациональными, например, при наличии на конечности трофических язв, атеросклеротических или воспалительных процессов. В ситуации, когда необходимо эндолимфатическое введение лекарственного препарата, выходом из положения является пункция или катетеризация лимфатического узла. Кроме того, такая процедура техниче-

ски проще и выполняется быстрее, чем катетеризация периферического лимфатического сосуда. С этой целью используют поверхностный лимфатический узел паховой области.

Метод чрезкожной пункции мало отличается от метода, применяемого при пункционной биопсии. Следует учесть, что введение водного раствора лекарственного препарата должно производиться медленно: не быстрее 1 мл за 4—5 мин. Масляные растворы вводят еще медленнее: 1 мл за 15—20 мин. Более быстрое введение может привести к выходу раствора за пределы лимфатического узла. Пункционную иглу соединяют со шприцом через гибкий переходник. Введение лекарственного вещества лучше производить с помощью автоматического инъектора с регулируемым давлением подачи или, при его отсутствии, шприцом с винтовым устройством.

При малых размерах лимфатического узла чрезкожная пункция узла оказывается неосуществимой. В таких случаях производят его обнажение через небольшой разрез с последующей катетеризацией. Полиэтиленовый катетер вводят в лимфатический узел через предварительно сделанный в капсуле надрез или прокол. Соединение катетера с узлом необходимо герметизировать. Используют наложение лигатуры, обработку биологическим клеем. При профилактике лимфотромбоза периодическим введением в катетер антикоагулянтов, он может функционировать до двух и более недель. Условия эндолимфатической инфузии не отличаются от условий, соблюдаемых при катетеризации лимфатического сосуда (1, 2, 3, 7, 9, 12, 13, 14).

Катетеризация лимфатического узла оправдывает себя не только в паховой области, но и в других отделах организма, например, во время операции на органах брюшной полости (11). Интранодулярное введение антибиотиков при воспалительном процессе или цитостатиков при опухолях позволяет увеличить концентрацию в секторе лимфатической системы, непосредственно дренирующем патологический очаг.

Профилактика лимфогенного метастазирования. Для профилактики лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей оправдало себя эндолимфатическое введение масляных веществ (обладающих способностью длительно задерживаться в лимфатических коллекторах и узлах) содержащих вещество, подавляющее жизнеспособность опухолевых клеток. Хороший эффект показал жирорастворимый препарат — дибунол. Метод разработан в НИИ проктологии МЗ РСФСР. Для эндолимфатического введения используют 10% раствор дибунола в йодированном масле. Введение осуществляют через лимфатические сосуды тыльной поверхности стоп

с помощью автоматического инъектора со скоростью 1 мл раствора за 15 мин. С каждой стороны вводят 8—10 мл раствора. Основным критерием эффективности метода явилось снижение частоты рецидивов и метастазов рака прямой кишки у радикально оперированных больных. Прослежены 3 и 5-летние результаты лечения. В группе с использованием указанного метода через 3 года были живы 80% больных, через 5 лет — 61,7%. При радикальной операции без применения эндолимфатической профилактики метастазирования по прошествии 3 лет были живы 52% больных (3,9).

Эндолимфатическая полихимиотерапия при лечении злокачественных опухолей подробно рассмотрена в трудах Ростовского НИИ онкологии МЗ РСФСР (12, 13). Метод расширяет возможности химиотерапии опухолей, позволяет уменьшить токсическое действие вводимых химиопрепаратов даже при введении заведомо больших доз.

Эндолимфатическая антибиотикотерапия оправдала себя при лечении тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний. Метод подробно рассмотрен в литературе (7, 11).

Эндолимфатическая стимуляция иммунитета. Тот факт, что при внутривенном, внутритканевом или энтеральном введении лекарственных препаратов их накопление в лимфатической системе не всегда достигает определенного уровня особенно важен при использовании веществ, мишенью которых является лимфоидная ткань и лимфоциты. В большой мере это относится к иммуномодуляторам (11).

Из существующих иммуномодуляторов большой практический интерес представляют тактивин и тималин. Препараты вводят лимфососудисто или интранодулярно больным с воспалительными процессами и угнетением клеточного иммунитета. Доза тактивина 100 или 50 мкг на инъекцию, после добавления 1—2 мл 0,5% раствора новокаина. Всего 3 инъекции: две по одному разу в сутки и третья через день перерыва. При необходимости курс повторяют через 3—5 дней. Тималин вводят в дозе 5 мг на инъекцию, соблюдая те же условия.

Воздействие можно сочетать с другими видами эндолимфатической терапии, в частности с введением антибиотиков.

Эндолимфатическая иммунотерапия способна оказать быстрый и выраженный эффект, проявляющийся как клинически, так и по данным лабораторных исследований. Кроме того, указанный метод позволяет достигать необходимого эффекта при использовании меньших доз вводимого препарата.

Заключая этот раздел следует предостеречь от имеющегося в ряде клиник патогенетически неоправданного превращения

лимфатической системы в «ворота» для лекарственной и инфузионной терапии, вплоть до введения токсичной лимфы. Основная цель рациональной эндолимфатической терапии — коррекция и оптимизация функций этой системы. «Ограниченные» дозы лекарственных препаратов следует вводить дополнительно, обычными способами. Исключение составляют случаи, когда это невозможно, например, при непереносимости к химиопрепаратам. Иначе повреждающий лимфатическую систему эффект может превысить положительное действие используемого метода.

Лимфотропная терапия. Лимфососудистое и интранодулярное введение лекарственных препаратов плодотворно дополняет арсенал существующих методов лечения (а.с. 1217376). Однако их повсеместному внедрению препятствуют ряд причин: определенная травматичность, связанная с выделением, пункцией и катетеризацией лимфатических сосудов и узлов; врач должен овладеть микрохирургической техникой; возникает потребность в специальном, хотя и несложном, оборудовании. У ряда больных эти операции не осуществимы из-за особенностей анатомического строения лимфатической системы и характера заболевания. Определенные трудности составляет проведение длительных и повторных курсов эндолимфатической терапии. Для этого необходимо или сохранять катетер, введенный в лимфатический сосуд или узел, в других случаях — повторно оперировать больного.

Для устранения этих недостатков разработан способ лимфотропного введения лекарственных препаратов. В отличие от прямой эндолимфатической терапии, лекарственный препарат вводится подкожно или внутримышечно, при параллельном создании его лимфотропности: повышенного поступления в лимфатическую систему. Для этого, после введения лекарства в область голени, на бедро накладывается манжета или давящая повязка и на 1,5—2 часа создается давление в пределах 40 мм рт.ст. Введению лекарственного препарата предшествует (за 3—5 мин) введение через ту же иглу 16—32 ед. лидазы. Обоснованием явились эксперименты на животных, в которых было установлено, что при инъекции лекарства в заднюю лапу, дозированное повышение венозного давления приводит к увеличению максимальной концентрации диагностического препарата в лимфе грудного протока. Сходный эффект оказывает и предварительное введение лидазы.

Способ использован специалистами различных клинических дисциплин. Положительные клинические результаты вы-

звали широкий интерес и его распространение. В настоящее время он применяется при введении цитостатиков, антибиотиков, иммуномодуляторов и других веществ в онкологию, хирургию, дермато-венерологию, травматологию, фтизиатрию и других клиниках (1, 11).

Механизм полученного положительного эффекта на первом этапе связывался с достигаемым повышением концентрации лекарственного вещества в лимфатической системе. Дальнейшее экспериментальное изучение позволило прийти к новому теоретическому обоснованию и этим упростить практическое использование способа.

Было установлено, что положительный эффект лимфотропного введения лекарственных препаратов не может быть корректно объяснен лишь повышением концентрации в лимфатической системе: во многих случаях такое повышение не соответствовало создаваемому венозному давлению, могло запаздывать, быть кратковременным и даже отсутствовать, в том числе при использовании лидазы, давно вошедшей в изотопную диагностику для увеличения всасываемости в лимфатическую систему. Такие факты позволили предположить наличие других механизмов. Одним из них может быть увеличение пути «первичного» контакта лекарственного препарата с субстратом лимфатической системы. Имеется в виду фракция препарата, всосавшаяся из места введения непосредственно в лимфатическую систему, в отличие от фракции, поступившей в нее из крови. В этом плане важное значение приобретает локализация инъекции в области голени, что удлиняет путь лекарства, поступившего в лимфатическую систему, по последней, в отличие от инъекций в других локализациях. Определенное значение может иметь механизм, обоснованный Б. И. Кузником: активизация регионарных факторов иммунной защиты. В этом плане важное значение приобретает регионарная эндолимфатическая и лимфотропная терапия. Могут иметь значение и другие механизмы, нуждающиеся в дальнейшем изучении.

В настоящее время используется введение лекарств в область голени 1) с лидазой и наложением давящей повязки на бедро; 2) только с лидазой; 3) только с наложением давящей повязки; 4) без дополнительных воздействий.

Упрощенный вариант лимфотропной терапии — без введения лидазы и наложения манжеты или давящей повязки на бедро — оправдан в амбулаторных условиях при отсутствии лидазы или другого заменяющего ее препарата. Предпочтительно введение в области границы средней и нижней трети голени.

повышение эффекта действия антибиотиков, иммуномодуляторов, уменьшение токсического эффекта цитостатиков. При частом введении лекарств, например антибиотиков, рекомендуется чередовать инъекции в голень с введением в другие локализации.

Основным противопоказанием является отсутствие разрешения использовать препарат для внутритканевого введения (как при эндолимфатической терапии — отсутствие разрешения для такого пути введения).

Естественно, необходимо учитывать наличие и специфику патологического процесса на нижней конечности, сочетаемость вводимых веществ и другие факторы, рассмотренные в представленной литературе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идея управления функциями лимфатической системы в общей патологии прошла испытание временем. Использование «лимфологических» методов, особенно простейших, в комплексной терапии различных заболеваний оправдывает себя в широкой лечебной сети, включая не только крупные стационары, но и поликлиники, сельские больницы и фельдшерские пункты. Эти методы позволяют достичь эффекта в ряде случаев, когда другие лечебные воздействия недостаточно эффективны; они являются реальным средством укорочения сроков лечения, позволяют сократить расходование лекарственных препаратов. Иными словами, дают врачу оружие, чтобы повысить качество и экономический эффект лечения.

Основная сложность — не сами методы, а психологическая ломка, связанная с необходимостью изменить привычный стереотип лечения многих заболеваний, усвоенное со студенческой скамьи отношение к лимфологии как к теоретической, а не практической дисциплине. Однако следует избегать другой крайности, которая может возникнуть в связи с положительными результатами лечения, достигнутыми коррекцией функций лимфатической системы у различных больных. Нельзя считать «лимфологические» методы панацеей. Они не заменяют, а лишь дополняют арсенал современных средств терапии. Для эффективного использования средств и методов практической лимфологии следует вникнуть в их патогенетическую суть. Такую возможность дает приведенная ниже литература.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая лимфология. Первая Всесоюзная конференция (Тезисы докладов). Ред. Ю. М. Левин. Москва, Подольск, 1985, 274 с.
2. Левин Ю. М. Проблемы внутритканевой и лимфососудистой терапии в онкологии. М. Медицина, 1976, 200 с.
3. Левин Ю. М. Основы лечебной лимфологии. М. Медицина, 1986, 284 с.
4. Малхасян В. А., Таткало И. В., Пиковский Д. Л., Алексеев В. В. Дренажное грудное лимфатическое проток в хирургической практике. М. Медицина, 1979, 248 с.
5. Мамедов Я. Д. Свертываемость крови и лимфы и ее коррекция при тромбозе. Баку, 1985, 230 с.
6. Панченков Р. Т., Выренков Ю. Е., Ярема И. В., Уртаев Б. М. Лимфосорбция. М. Медицина, 1982, 240 с.
7. Панченков Р. Т., Выренков Ю. Е., Ярема И. В., Щербакова Э. Г. Эндолимфатическая антибиотикотерапия. М. Медицина, 1984, 239 с.
8. Панченков Р. Т., Ярема И. В., Сильманович Н. Н. Лимфостимуляция. М. Медицина, 1986, 240 с.
9. Практическая лимфология. Ред. Ю. М. Левин. Баку, Маариф, 1982, 302 с.
10. Управляемое лимфодренажное в клинике и эксперименте. Ред. И. И. Шиманко и др. М., 1983, 124 с.
11. Эндолимфатическая и лимфотропная терапия. Ред. Ю. М. Левин, Ташкент. Медицина, 1987, 111 с.
12. Эндолимфатическая полихимиотерапия злокачественных новообразований. Ред. А. К. Панков. М. 1976, 135 с.
13. Эндолимфатическая химиотерапия в лечении злокачественных опухолей. Ред. Ю. С. Сидоренко, А. К. Панков. М., 1985, 185 с.

Методические рекомендации

14. Лимфогенные методы в реаниматологии и интенсивной терапии. МЗ СССР, Черновцы, 1985, 16 с. Составители А. И. Трещинский, Д. Д. Зербино, В. Ф. Стащук.
15. Применение маннитола в раннем периоде инфаркта миокарда. МЗ РСФСР, Москва, 1982, 9 с. Составители Ю. М. Левин, В. Н. Орлов, А. Э. Радзевич, Н. А. Шилова.