



Р. В. Ищенко, М. Г. Мутык,
Р. В. Павлов, Б. Б. Ивнев

Донецкий областной
противоопухолевый центр

© Коллектив авторов

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. В статье приведены результаты изучения вопроса об изменении гемодинамических показателей при внутриартериальном введении химиопрепарата. Эксперимент проведен на 10 беспородных собаках массой 15—20 кг, с учетом требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1985). Для катетеризации с целью проведения внутриартериальной химиотерапии была выбрана *a.gastroepiploica*. Предварительно перед катетеризацией, перед введением цитостатика (5-фторурацил), во время введения и после него в каждой артерии измерялись скорости кровотока (с помощью амплипульса) и давление в нем. Вследствие выявленных изменений установлено усиление повреждающего действия химиопрепарата на эндотелий сосуда, это влечет за собой раннюю облитерацию мелких ветвей, отходящих от основного сосудистого ствола, и нарушение регионарного кровотока при высокой скорости введения цитостатика и внутриартериальном введении в систолу, что, в свою очередь, снижает эффективность последующих курсов лечения.

Ключевые слова: гемодинамические изменения, внутриартериальная химиотерапия, 5-фторурацил.

Вступление

Одним из основных методов лечения злокачественных новообразований (наряду с лучевой терапией и оперативным лечением) является химиотерапия, в том числе и внутриартериальная, впервые предложенная Клопп (1950), который применил инфузию цитостатически действующих веществ внутриартериально.

Благодаря развитию техники введения данный вид лечения стал возможным для различных частей тела и органов. Рациональность такой терапии определяется несколькими факторами. За счет эффекта «первого прохождения» при регионарном введении около 50% цитостатика остается в соответствующем регионе. Концентрация химиопрепарата в тканях повышается в несколько раз при одновременном снижении системной токсичности [1]. Установка катетера непосредственно в сосуде, питающем опухоль, позволяет еще более улучшить эти показатели. Однако, несмотря на значительные успехи в лечении опухолей методом внутриартериальной регионарной химиотерапии, все же остается открытым и не до конца изученным вопрос об изменении гемодинамических показателей при данном виде введения химиопрепарата.

Цель исследования: изучение изменений гемодинамических показателей при внутриартериальной химиотерапии в эксперименте.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 10 беспородных собаках массой от 15 до 20 кг особей, с учетом требований Европейской конвенции по защите

позвоночных животных (Страсбург, 1985). Оперативные вмешательства выполнялись под комбинированным эндотрахеальным наркозом по общепринятой методике. Эксперимент проводили следующим образом. Производим верхнесрединную лапаротомию с ревизией органов брюшной полости. Для катетеризации с целью выполнения внутриартериальной химиотерапии была выбрана *a.gastroepiploica* как наиболее подходящая, позволяющая без нанесения какого-либо вреда животному производить дальнейший забор крови для морфологического исследования. Упомянутую артерию находили вдоль большой кривизны желудка, выделяли и мобилизовали на протяжении 5—7 см. Путем рассечения мобилизованной артерии (средний диаметр ее составлял 1,5 мм) вскрывали просвет сосуда и вводили катетер, причем у пяти животных по току крови (антеградно), а у остальных пяти — против тока крови (ретроградно). Длина проводимого катетера составляла обычно 7—10 см. Катетер фиксировали в *a.gastroepiploica* посредством лигатуры, после чего подводили к брюшной стенке в виде ангиостомы, при помощи металлического бука формировали подкожный тоннель, и катетер выводили через контрапертурный прокол на коже спины, где и фиксировали. Лапаротомную рану ушивали послойно, наглухо. В катетер вводили раствор гепарина для профилактики тромбоза.

Предварительно перед катетеризацией, перед введением цитостатика (5-фторурацил), во время введения и после него в каждой артерии измеряли скорость кровотока (с помощью амплипульса) (табл. 1) и давление в нем (табл. 2), а также



интраангиальное давление (P) при введении химиопрепарата в систолу и диастолу (рис. 1—3).

Таблица 1

Скорость кровотока в желудочно-сальниковой артерии

Периоды измерения	D (мм)	V _{max} (см/с)	V _{min} (см/с)	Объемная скорость кровотока (л/мин)
Перед катетеризацией	1,5±0,03	90,5 ±10	25 ± 3	0,035
До введения 5-фторурацила	1,5±0,03	92 ±10	26 ± 4	0,036
Во время введения 5-фторурацила	1,5±0,03	110 ±10	30 ± 4	0,055
После введения 5-фторурацила	1,5±0,03	100 ±10	27 ± 3	0,047

Примечания: V_{max} a.testicularis — максимальная линейная скорость потока в систолу (см/с); V_{min} a.testicularis — минимальная линейная скорость потока в диастолу (см/с); D — внутренний диаметр сосуда (мм).

Таблица 2

Интраангиальное давление (P) в артерии (a.gastroepiploica)

Периоды измерения	Внутрисосудистое давление, P
Перед катетеризацией	70 мм рт.ст. ± 10
До введения 5-фторурацила	80 мм рт.ст. ± 10
Во время введения 5-фторурацила	120 мм рт.ст. ± 10
После введения 5-фторурацила	110 мм рт.ст. ± 10 (в течение 2—3 ч)

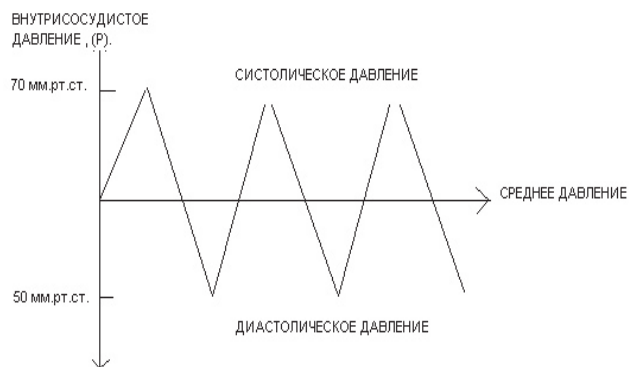


Рис. 1. График измерения интраангиального давления (P) перед введением химиопрепарата

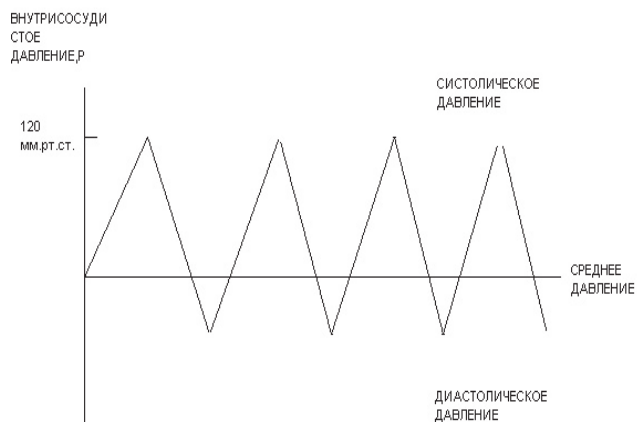


Рис. 2. График измерения интраангиального давления (P) при введении химиопрепарата в систолу

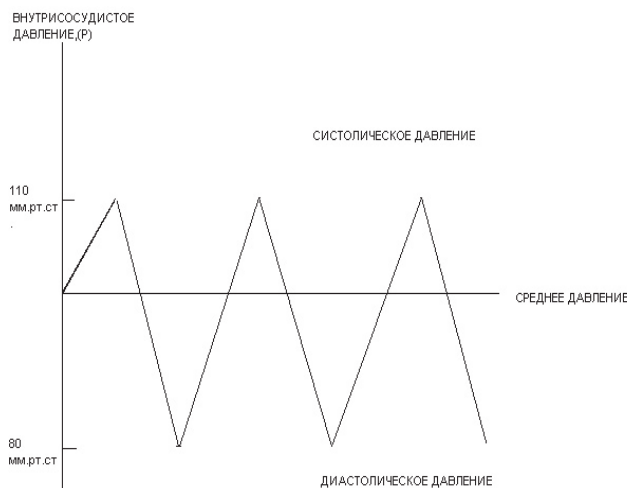


Рис. 3. График измерения интраангиального давления (P) при введении химиопрепарата в диастолу

Непосредственно в день окончания химиотерапии проводились релапаротомия и забор указанной артерии с целью ее морфологического исследования. В результате детального анализа морфологических изменений были выявлены очаговые утолщения внутренней оболочки сосуда. Эти изменения в литературе обозначаются как очаговая мышечная гиперплазия интимы, или циркулярная мышечно-эластическая гиперплазия интимы [2, 3, 5, 7]. В участках очагового мышечно-эластического утолщения обнаруживаются скопления гладкомышечных клеток, коллагеновые и эластические волокна, с дальнейшим развитием в фиброз, приводящий к ригидности сосудистой стенки и изменению функций [4, 6, 8—13].

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного эксперимента было установлено, что изменение давления в сосудах при внутриаrтериальной химиотерапии в сторону его повышения и изменения скорости кровотока наблюдались в момент введения цитостатика (причем максимальное повышение давления и увеличение скорости кровотока зафиксированы при введении химиопрепарата в систолу) и после его инфузии в течение 2—3 часов. Формирование очаговых и циркулярных мышечно-эластических утолщений во внутренней оболочке следует рассматривать как адаптивные изменения артерий мышечного и эластического типов к повышению внутрисосудистого давления, что связано с меняющимися гемодинамическими условиями в данном отрезке сосуда. Вследствие указанных изменений усиливается повреждающее действие химиопрепарата на эндотелий сосуда, влекущее за собой более раннюю облитерацию мелких ветвей, отходящих от основного сосудистого ствола, и нарушение регионарного кровотока, что, в свою очередь, снижает эффективность последующих курсов внутриаrтериальной химиотерапии.

**Вывод**

Выявленные в ходе эксперимента изменения зависят от скорости введения, концентрации химиопрепарата, диаметра сосуда, скорости кровотока и давления в нем. Следовательно, программу и режим внутриаортального введения химиопрепарата нужно подбирать индивидуально для каждого больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балашов С.А.* Изменение тонуса сонных артерий кошек в ответ на изменение скорости кровотока / С.А. Балашов, А.М. Мелькумянц // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1984. — № 11. — С. 515—517.
2. *Балашов С.А.* Избирательное блокирование чувствительности артерий к скорости течения крови / С.А. Балашов, А.М. Мелькумянц // Труды I Республиканской конференции «Молекулярные и клеточные механизмы адаптации в норме и патологии». — М., 1986. — С. 33—40.
3. *Балашов С.А.* Регуляция просвета артерий при изменениях вязкости и скорости течения крови: дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук / С.А. Балашов. — М., 1987. — 25 с.
4. *Блатнер Р.* Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц / Р. Блатнер, Х. Кассен, Х. Деринг. — М.: Мир, 1983. — 280 с.
5. *Вестергоф Н.* Аналоговое исследование артериальной системы человека. Гидродинамика кровообращения: сб. перев. под ред. С.А. Регирера / Н. Вестергоф, Ф. Босман, К. Дж. Де Вриз, А. Ноодерграаф. — М.: Мир, 1971. — С. 181—214.
6. *Воронов И.Б.* Другие рецепторы в сосудистой стенке / И.Б. Воронов // Регуляция кровообращения. — Л.: Наука, 1986. — С. 175—182.
7. *Всеволодов Г.Ф.* Упругие свойства стенки кровеносных сосудов: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Г.Ф. Всеволодов — Л., 1947. — 406 с.
8. *Габриелян Э.С.* Физиология и фармакология сосудистой стенки / Э.С. Габриелян. — Ереван, 1987. — 216 с.
9. *Джонсон П.* Периферическое кровообращение / П. Джонсон. — М.: Медицина, 1982. — 440 с.
10. *Долгов В.В.* Морфофункциональная характеристика эндотелия сосудистой стенки в норме и при атеросклерозе: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. / В.В. Долгов. — М., 1987. — 56 с.
11. *Мелькумянц А.М.* Исследование чувствительности крупных артерий к скорости течения крови: дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук. / А.М. Мелькумянц. — М., 1982. — С. 140.
12. *Рогоза А.Н.* Механические свойства малых артерий мышечного типа / А.Н. Рогоза: дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук. — М., 1982.
13. *Хаютин В.М.* Регуляция просвета артерий, определяемая чувствительностью эндотелия к скорости течения и вязкости крови / В.М. Хаютин // Вестник АМН СССР. — 1987. — № 6. — С. 89.

**ГЕМОДИНАМІЧНІ ЗМІНИ ПРИ
ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНІЙ
ХІМІОТЕРАПІЇ
В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

*Р. В. Іщенко, М. Г. Мутик,
Р. В. Павлов, Б. Б. Івнєв*

Резюме. У статті наведено результати вивчення питань про зміну гемодинамічних показників при введенні хіміопрепарату. Експеримент проведено на 10 безпородних собаках масою 15—20 кг, з урахуванням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин (Страсбург, 1985) Для катетеризації з метою проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії було обрано a.gastroepiploica. Попередньо перед катетеризацією, перед уведенням цитостатика (5-фторурацил), під час введення і після нього в кожній артерії вимірювалися швидкості кровотоку (за допомогою ампліпульсу) і тиск у ньому. Внаслідок виявлених змін встановлено посилення пошкоджувальної дії хіміопрепарату на ендотелій судини, що спричиняє ранню облітерацію дрібних гілок, які відходять від основного судинного стовбура, і порушення регіонарного кровотоку при високій швидкості введення цитостатика і внутрішньоартеріальному введенні в систолу, що, у свою чергу, знижує ефективність наступних курсів лікування.

Ключові слова: гемодинамічні зміни, внутрішньоартеріальна хіміотерапія, 5-фторурацил.



HEMODYNAMIC CHANGES
IN INTRAARTERIAL
CHEMOTHERAPY IN
THE EXPERIMENT

*R. V. Ishchenko, M. G. Mutyk,
R. V. Pavlov, B. B. Ivnev*

Summary. Despite significant advances in the treatment of tumors by intraarterial regional chemotherapy, is still open and not fully studied the question of changing hemodynamic parameters in this type of chemotherapy administration. The experiment was carried out on mongrel dogs weighing from 15 to 20 kg. of 10 individuals, with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals (Strasbourg, 1985) For the purpose of the catheter intraarterial chemotherapy was chosen a.gastroepiploica, as the most suitable and allows without any harm the animal to make its further fence for morphological study. Pre-before catheterization, as well as before the introduction of cytostatic (5 fluorouracil), during and after the introduction of each artery were measured blood flow velocity (using Amplipuls) and the pressure in it. Because of the identified changes found increases the damaging effect of chemotherapy on the endothelium of the vessel, leading to the early obliteration of small branches off from the main vascular trunk and a violation of regional blood flow at high speed the introduction of cytostatic and intra-arterial injection in systole, which in turn leads to a decrease in the efficiency of subsequent courses intra-arterial chemotherapy.

Key words: *hemodynamic changes, intraarterial chemotherapy, 5-fluorouracil.*