

Исследование возможности лечения опухолевой патологии дистальных отделов конечностей у собак методом внутривенной ретроградной химиотерапии

Кафедра общей и частной хирургии Санкт-Петербургской академии ветеринарной медицины.

Стекольников А.А., Бокарев А.В., Нарусбаева М.А., Дашаев И.В.

Исследована возможность местной химиотерапии для лечения опухолевой патологии дистальных отделов конечностей у собак. Цитостатические препараты вводили внутривенно против тока крови, после наложения гемостатического жгута выше точки вкола иглы. На основании клинических наблюдений и данных лабораторного анализа выяснили, что внутривенная ретроградная химиотерапия позволяет полностью редуцировать новообразования растущие экзофитно и не прорастающие в подлежащие ткани, а так же вызвать частичную редукцию опухолей характеризующихся инвазивным ростом.

Ключевые слова: собака, опухоль, конечность, химиотерапия, ретроградная венография.

ВВЕДЕНИЕ. Опухоли пальцев и пясти (плюсны) распространенная патология у собак (1, 2, 3). В том случае, если опухоль растет экзофитно и не прорастает в мягкие и костную ткани, наиболее оптимальным методом лечения является хирургическое удаление (1, 6, 8). В том случае если опухолевый процесс захватывает обширную область органа и инфильтрирует мягкие ткани и кости, хирургический метод лечения является необходимым, но не достаточным, так как принцип онкологического радикализма может привести к потере опорной функции конечности животного. Поэтому для успешного излечения патологии данной степени тяжести, и одновременно, максимальной сохранности анатомической целостности конечности, требуется комбинированное лечение с применением хирургического и химиотерапевтического методов (1, 3). Однако следует заметить, что современные средства противоопухолевой терапии не имеют облигатной тропности к бластоматозной ткани, которая так же, в свою очередь, не обладает способностью аккумулировать цитостатики в концентрации более высокой, чем в нормальные ткани организма (5). Таким

образом, недостатком традиционных методов химиотерапии для лечения опухолевой патологии конечностей у собак, является потеря концентрации цитостатиков в системном кровотоке, что лимитирует создание высокой концентрации препарата (препаратов) непосредственно в области роста новообразования. И, в то же время, увеличение концентрации цитостатических препаратов в зоне опухолевого роста за счет повышения концентрации в общем кровотоке, лимитировано низкой толерантностью организма животных данного вида к токсическому действию препаратов этой группы (3, 5).

Для создания и поддержания в течение длительного времени, высокой концентрации лекарственного препарата в зоне опухоли, при его минимальном воздействии на организм, в современной медицине применяется метод артериальной перфузии. Суть метода состоит в том, что в артерию, непосредственно питающую опухоль, на длительное время вводится катетер через который капельно или болюсно вводятся небольшие дозы цитостатика(ов), что перманентно создает и поддерживает в микроциркулярном русле, а соответственно и в паренхиме, опухоли, терапевтическую дозу лекарственного средства. При этом концентрация цитостатика в общем кровотоке, и его токсическое влияние на здоровые органы и ткани, минимизируется.

Однако использование метода артериальной перфузии применительно к домашним и служебным собакам вообще, и к лечению конечностей собак, в частности, лимитировано условиями содержания и спецификой поведения животного. В то же время, проведенные нами предварительные исследования показали, что болюсную перфузию опухолей дистальных отделов конечностей у собак можно проводить через отводящую вену, вводя лекарственное средство против тока крови, после создания искусственного гемостаза путем наложения гемостатического жгута.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ. 1 - Исследовать возможность создания высокой концентрации противоопухолевого средства локально в новообразова-

ниях пальцев и пясти (плюсны) путем внутривенной ретроградной инфузии. 2 - Оценить степень опухолевого цитолиза при болюсных введениях цитостатиков методом внутривенной ретроградной инфузии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Объект исследования 27 собак, различной породы, возраста и пола, с опухолевой патологией пальцев и пясти (плюсны). Рентгеноконтрастную вазографию проводили путем введения препарата Омнипак-300 в поверхностные вены дистальных отделов предплечья (голени) против тока крови (ретроградно) после наложения гемостатического жгута проксимальные точки вкола иглы. Сразу после введения препарата проводили рентгенографическое исследование. Лечение опухолевой патологии данной локализации проводили путем введения цитостатических препаратов в поверхностные вены дистальных отделов предплечья (голени) против тока крови (ретроградно) после наложения гемостатического жгута проксимальные точки вкола иглы. В данном исследовании использовали препараты циклофосфан, цисплатин, метотрексат и фтороурацил. Общий объем вводимого раствора составлял 10 — 15 мл. Доза вводимого препарата была в 5 раз ниже, но кратность введения в 3 раза чаще, рекомендуемой в инструкции по применению. Для сохранения высокой концентрации цитостатического препарата в области патологии и обеспечения его диффузии из крови в ткань, жгут удерживали на лапе животного 20 минут. На протяжении курса лечения проводили макро- и микроморфологический скрининг новообразования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Результаты рентгенологического исследования проведенного методом рентгеноконтрастной ретроградной флебографии показали, что имеет место отчетливая визуализация микроциркулярного русла в области неопластического процесса (Рис. 1-б). В то же время, рентгеноконтрастное вещество не накапливается, в количествах достаточных для визуализации, в дистальных отделах конечностей, не имеющих патологических изменений (Рис. 1-а).



Рис-1 Рентгеноконтрастная ретроградная венография .

а - здоровая конечность собаки породы «американский бульдог». б – подкожтевой рак у собаки породы «ризеншнауцер». Пояснение в тексте.

Отмечено, что при многократном внутривенном ретроградном введении цитостатических препаратов, на конечности, в области, расположенной дистальнее наложения жгута развивается типичная химиотерапевтическая алопеция, не распространяющаяся на всю поверхность тела (Рис 2-а, б).



Рис-2 Реакция кожных покровов на введение цитостатических препаратов методом внутривенной ретроградной инфузии .

а – внешний вид пясти и пальцев до проведения химиотерапии. б – алопеция развившаяся после нескольких инъекций цитостатических препаратов. Пояснение в тексте.

Клинические наблюдения выявили возможность

полной деструкции некоторых, в основном растущих экзофитно, гистогенетических вариантов новообразований (Рис 3-а, б). Однако, в отношении таких новообразований как плоскоклеточный рак, меланома, а также в отношении других опухолей растущих диффузно и обладающих высокой интенсивностью деструкции окружающей ткани, при использовании данного метода химиотерапии, выявлен только частичный лечебный эффект, макроморфологически выраженный в уменьшении отечности конечности, а так

же в уменьшении, с субъективной точки зрения, объема опухолевой массы (Рис 4-а, б).



Рис-3 Полная редукция опухолей пальцев у собак после внутривенной ретроградной инфузии цитостатических препаратов.

а, б – базалиома у собаки породы «боксер» до и после лечения, соответственно. в, г – гистиоцитома у собаки породы «ротвейлер» до и после лечения, соответственно. Пояснение в тексте.

В то же время, на микроморфологическом уровне, в большинстве злокачественных новообразований, после локальной химиотерапии

проведенной по средству внутривенной ретроградной инфузии, выявлен частичный химиотерапевтический патоморфоз опухолевых клеток (Рис 4-в, г).

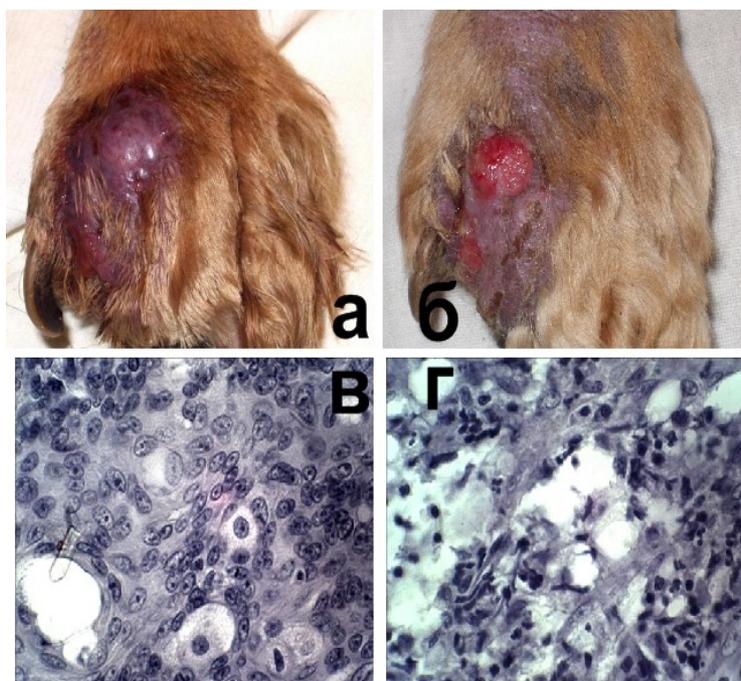


Рис-4 Частичная редукция кистозной трихоэпителиомы после курса цитостатических препаратов методом внутривенных ретроградных инфузий.

а, б – макроморфология новообразования у собаки породы «кокер спаниель» до и после лечения, соответственно. в – гистологическая картина кистозной трихоэпителиомы с озлакаочствлением до курса химиотерапии ($\times 650$), г – химиотерапевтический патоморфоз (участок некроза с реактивной клеточной реакцией) в кистозной трихоэпителиоме после курса химиотерапии ($\times 650$). Пояснение в тексте.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. Таким образом, данные рентгеноконтрастной ретроградной флебографии свидетельствуют о усилении гемодинамических процессов в зоне опухолевого роста, что повидимому связано с сосуществованием двух процессов - опухолевого неоангионеогенеза и воспалительной вазодилатации (4, 7, 9).

В то же время, наблюдение того, что рентгеноконтрастное вещество, введенное по средству ретроградной внутривенной инфузии, может аккумулироваться, в сосудах зоны патологии, позволяет предположить, что любое лекарственное вещество введенное методом внутривенной ретроградной инфузии и зафиксированное в локальном кровотоке наложением гемостатического жгута может диффундировать в окружающую ткань не теряясь в системном кровотоке. Данное предположение подтверждается тем, что в зоне возможной диффузии, т.е. в области расположенной на конечности дистальнее гемостатического жгута, после многократных инъекций цитостатических препаратов, развивается алоpecia, являющаяся следствием химиотерапевтической атрофией волосяных фолликул. Эффективность внутривенной ретроградной химиотерапии для лечения опухолей дистальных отделов конечностей у собак, подтверждается на клиническом уровне, практически полной редукцией экзофитно растущих новообразований. В то же время, в отношении новообразований которым свойственен инвазивный рост, лечебный эффект от внутривенной ретроградной химиотерапии выражен менее отчетливо, и характеризуется замедлением роста опухоли и уменьшением ее размеров. Однако следует заметить, что данное визуальное наблюдение может быть как следствием деструкции непосредственно опухолевой ткани, так и следствием ослабления паранеопластического воспаления (уменьшение воспалительного отека и воспалительной инфильтрации) (3, 7). Однако результаты гистологического исследования показали, что в большинстве случаев после лечения имеет место химиотерапевтический патоморфоз именно опухолевой тка-

ни, визуализируемый как участки некроза с реактивной клеточной реакцией.

Кроме положительной динамики выраженной на макро- и микро- морфологическом уровне отмечено, что предоперационная внутривенная ретроградная химиотерапия позволяет улучшить визуализацию границ опухолевого роста в следствии чего облегчается оперативный доступ к опухоли и минимизируется хирургическая травматизация здоровых тканей, что, в свою очередь, позволяет максимально сохранить опорную функцию конечности. Кроме этого, имеют место предварительные наблюдения, что внутривенная ретроградная химиотерапия, проведенная как до так и после хирургической операции, уменьшает ранние послеоперационные рецидивы заболевания.

Следует отметить, что в статье представлены предварительные исследования метода с применением цитостатических препаратов рекомендованных как для внутривенных так и для внутримышечных исследований. Как показала практика, применение препаратов рекомендованных только для внутривенных введений (винкристин, доксарубицин и т.д.) лимитировано частыми случаями попадания препарата под кожу, что индуцирует образование парафлебитов и флебитов.

В заключении следует отметить что, есть основания считать перспективным метод полихимиотерапии заключающийся в одновременном применении двух препаратов: низко токсичного для животного данного вида в аннотированной дозе и аннотированным (внутримышечном или внутривенном) способом введения, и высоко токсичный в заниженной дозе, но методом внутривенного ретроградного введения.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ВЫВОДЫ. Химиотерапия опухолевой патологии дистальных отделов конечностей у собак проводимая методом внутривенного ретроградного инфузии, позволяет создать высокую концентрацию цитостатиков локально, непосредственно в патологическом очаге. Внутривенная ретроградная химиотерапия позволяет вызвать полную редукцию некоторых экзофитно рас-

тущих новообразований дистальных отделов конечностей у собак, а так же вызвать частичную редукцию и улучшить хирургические границы новообразований инвазирующих окружающие ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов А. Д. Опухоли. Общая ветеринарная хирургия. Москва. В.О. «Агропромиздат». 1990 год., Стр. 553 – 582.
2. Бокарев А.В., Стекольников А.А. Морфологическая верификация опухолей пальцев у собак. Журнал «Ветеринария» № 7. 2004 г. стр.54-55.
3. Гормон Нейл Т. Химиотерапия. Онкологические заболевания мелких домашних животных. Москва. «Аквариум». 2002 год. Стр. 125 – 154.
4. Деннис Р. Диагностическая визуализация опухолей. Онкологические заболевания мелких домашних животных. Москва. «Аквариум». 2002 год. Стр. 31 – 81.
5. Олейниченко И.И., Булкина З.П., Синиборова Т.И. Справочник по полихимиотерапии опухолей. Киев. «Здоровье» 2000 год. 296 стр.
6. Стекольников А. А., Бокарев А В. Техника удаления пальцев у собак при опухолях. Санкт-Петербургская ГАВМ. Журнал "Ветеринария" №5 2005г. стр. 54
7. Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия. Москва. «Медицина». 1985 год. 656 стр.
8. Уайт Ричард. Онкологическая хирургия. Онкологические заболевания мелких домашних животных. Москва. «Аквариум». 2002 год. Стр. 111 — 125.
9. Хан К. М., Херд Ч. Д. Ветеринарная рентгенография. Москва. «Аквариум». 2006 год. 296 стр.