

А.А. Захарченко, А.Э. Штоппель, Е.В. Галкин

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕКТАЛЬНОГО РАКА:
АНГИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ
ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ СЕЛЕКТИВНОЙ РАДИОМОДИФИКАЦИИ***НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск ОАО «РЖД»» (Красноярск)*

Основными источниками кровоснабжения прямой кишки являются непарная верхняя, парные средние и нижние ректальные артерии. Дополнительными и постоянно существующими участками кровоснабжения прямой кишки являются также непарная медиальная крестцовая, парные латеральные крестцовые артерии и нижняя пузырьная артерия, которые посредством своих концевых ректальных ветвей обогащают кровонаполнение этого органа (Золотухин А., 1934; Лужа Д., 1973; Дацун И.Г., 1969; Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л., 1985 и др.). Однако основной артериальный приток обеспечивают верхняя и средние ректальные артерии (до 90%). Еще в 1975 г. F. Humeau et al. добились стойкого гемостаза у больного с лучевым поражением верхнеампулярного отдела прямой кишки путем эмболизации верхней ректальной артерии. Группа исследователей во главе с J. Merland (1978) получила хороший гемостатический эффект у больного с лучевым проктитом после эндоваскулярной эмболизации верхней прямокишечной артерии. В литературе описаны случаи одновременной эмболизации верхней ректальной и внутренних подвздошных артерий с обеих сторон у больных с кровоточащим раком прямой кишки (Грекса Э., Хорват Л., Гечер Г., 1988 и др.). При этом ни в одном случае (!!!) не наблюдалось некроза прямой кишки, хотя из ее кровоснабжения полностью исключались верхняя, средние и нижние ректальные артерии.

Когда эффективные противоопухолевые препараты впервые стали доступны для клиницистов, их почти сразу начали использовать хирурги для внутриартериальной инфузии в лечении рака (Bierman H., Klopp G. et al., 1950). Это в равной мере относится и к эндоваскулярному использованию радиосенсибилизаторов в комплексном комбинированном лечении злокачественных новообразований различной локализации. Основное различие между селективной и системной радиосенсибилизацией заключается в том, что при селективном воздействии, в опухоли создается очень высокая концентрация препарата (Stephens F., 1983; Tanaka H. et al., 1993). Немаловажное значение для эффективного воздействия имеют такие факторы, как количество вводимого препарата, продолжительность его контакта с опухолью, площадь этого контакта, pH среды.

В тех случаях, когда катетер устанавливается непосредственно в артерию, питающую опухоль,

системная токсичность препарата снижается примерно вдвое (Гранов А.М. с соавт., 1996; Chang J. et al., 1994). Вместе с тем, количество препарата обычно близко к его минимальной курсовой дозе (Hohn D. et al., 1986; Gorich J. et al., 1993). В 1984 г. А.Г. Конопляников и соавт. в экспериментах на собаках с помощью селективного внутриартериального введения метронидазола (электронно-акцепторного соединения — ЭАС) добились повышения концентрации препарата в ткани более 1000 мкг/г. Это была попытка существенно повысить радиочувствительность злокачественных опухолей.

Из экспериментальных работ известно, что преимущества селективного способа введения становятся заметными в тех случаях, когда скорость объемного кровотока не превышает 1000 — 1200 мл/мин. (Stephens F., 1996; Sutanto-Ward E. et al., 1996). Воздействие на скорость тканевого кровотока возможно различными методами. Наиболее распространенным способом воздействия на кровотоки является его редукция в бассейне катетеризированной артерии. Еще в работе H. Chen и J. Gross (1980) было показано, что эндоваскулярная инфузия с последующей баллонизацией артерии приводит к повышению концентрации химиопрепарата в опухоли в 20 — 30 раз. Для редукции кровотока в настоящее время используются спиральные металлические эмболы типа Gianturco, гемостатическая губка, частицы поливинилалкоголя, другие химические агенты (Lorenz M. et al., 1989; Kemeny N. et al., 1992). Редукция локального кровотока с одной стороны, способствует созданию «депо» и увеличивает продолжительность контакта препарата с опухолью, с другой, уменьшение кровотока, гипоксия приводит к закислению опухолевой ткани и понижению pH (Ярмоненко С.П., 1980; 1983). В этих условиях метронидазол (метрогил) оказывает на гипоксические клетки, по крайней мере, двоякий эффект. Во-первых, он сенсибилизирует их к действию ионизирующего излучения (Jahdle E., Rajewsky M.R., 1982). Во вторых, обладает избирательной токсичностью к гипоксическим клеткам даже в отсутствии излучения (Urano et al., 1983). Оба этих эффекта наиболее выражены в условиях жесткой кислородной недостаточности, а цитотоксичность, кроме того, при длительном контакте препарата с гипоксическими клетками. Поскольку цитотоксическое действие метронидазола объясняют возникновением в этих условиях продуктов анаэробного восстановления нитрогруппы

— гидроксиламинов и нитрозосоединений, способных связываться с макромалекулами клеток (Sutherland R.M., 1974; Mahood J., Willson R., 1982). Данные о принципиальной возможности усиления цитотоксического действия ЭАС на гипоксические клетки в условиях низких рН получены С.П. Ярмоненко и соавт. (1981): жизнеспособность клеток опухоли после 5 часов инкубации с метронидазолом при рН 7,4 понижалась в 10 раз, а при рН 6,36 — в 100 тыс. раз.

И, наконец, площадь контакта метронидазола с опухолью имеет существенное значение для эффективной селективной радиосенсибилизации. Этот фактор целиком определяется степенью вас-

куляризации опухоли. Если опухоль гиповаскулярная, то селективная радиосенсибилизация может быть мало эффективной даже при соблюдении всех других условий (Chen H., Gross J., 1980; Denekamp J., 1984; Stephens F., 1996).

Исходя из выше изложенного, нами разработан и внедрен (2002 г.) в клиническую практику метод комбинированного лечения рака прямой кишки (Патент № 2269341 от 10.02.2006 г.): локальная радиосенсибилизация опухоли — интенсивная предоперационная лучевая терапия РОД 10 и 13 Гр — операция. Пролечено 63 больных. Непосредственные и отдаленные результаты (3 года) обнадеживают. Исследование продолжается.