

НАСЛІДКИ ВВЕДЕННЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ПІДСЛИЗОВУ ОСНОВУ СЕЧОВОГО МІХУРА

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)

nikolayburkov77@gmail.com

Наукова робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри онкології, променевої діагностики та променевої терапії, а також кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Робота виконана відповідно до тематичного плану НДР кафедри онкології, променевої діагностики та променевої терапії «Клініко-морфологічні аспекти діагностики, лікування та реабілітації хворих на злоякісні утворення» Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, номер державної реєстрації 0104U002842.

Вступ. Відомо, що для лікування поверхневого раку сечового міхура (ПРСМ) хіміопрепарати вводять після трансуретральної резекції (ТУР) як самостійно так і в комбінації з іншими сполуками на 1-2 години у порожнину сечового міхура (СМ) [6,7,8,9]. Проте є певна фізіологічна закономірність, яка не дає можливості зберегти сталу концентрацію хіміопрепарату в порожнині сечового міхура протягом його експозиції. Так, з кожною хвилиною у СМ поступає до 1 мл сечі. Тобто концентрація будь-якого введеного у порожнину СМ хіміопрепарату буде зменшуватися. Наслідком таких змін буде відсутність дієвого контакту хіміопрепарату зі слизовою оболонкою СМ, що послабить його терапевтичну дію на пухлину.

У пошуках нових методів лікування ПРСМ велике значення набуває не лише застосування нових хіміопрепаратів, але і пошук нових шляхів їх введення. Традиційно, післяопераційна інстиляція хіміопрепарату в порожнину СМ не забезпечує пролонгованої їх дії внаслідок розбавлення сечею. З аналізу літературних джерел видно, що до сьогодення відсутні нові підходи та шляхи введення лікарських речовин, які б діяли пролонговано, не залежно від зміни концентрації сечі при їх внутрішньоміхуровому застосуванні [3,4,5]. Літературний пошук дав можливість встановити, що пухка сполучна тканина, яка є основою підслизової оболонки СМ, не була використана в якості накопичувального депо хіміопрепаратів [1,2]. Тому постало декілька питань:

1. Чи можливе саме введення хіміопрепарату в підслизову основу СМ;

2. Як буде реагувати підслизова основа СМ на введення протипухлинних хіміопрепаратів;

3. Чи буде дія хіміопрепарату на пухлини ефективною.

Метою нашого дослідження було встановити реакцію підслизової основи СМ на введення в неї хіміопрепаратів та дослідити дію хіміопрепаратів у визначеній концентрації на епітеліальні пухлини СМ шляхом їх підслизового введення.

Об'єкт і методи дослідження. Для вивчення дії хіміопрепаратів експериментальні дослідження були проведені на 21 статевозрілій безпородній тварині, яким у підслизову основу вводили протипухлинні препарати.

Вивчення дії протипухлинних препаратів при ПРСМ було проведено на 15 тваринах. Дані тварини без особливих змін у поведінці, прийому корму, без змін у показниках крові перенесли 8-10 місячне годування β -нафтіламіном (600 мг щоденно). У всіх тварин після його вживання у поверхневому шарі виникли поодинокі або множинні пухлини. Під час експерименту, при хірургічному втручанні, проводили візуальне обстеження та оцінку зовнішньої поверхні СМ на наявність патологічних змін. Після розсічення СМ між двома тримачами на його верхівці визначали об'єм сечі із наступним оглядом його слизової оболонки, де звертали увагу на: колір, наявність складок та їх вираженість, наявність на ній утворень, їх розміри, кількість, розташування. Для гістологічного дослідження брали шматочки тканини СМ із 3-5 місць розміром 0,5x1 см. Для визначення стану стінки СМ гістологічні препарати забарвлювали гематоксилін-еозином, за Ван-Гізон. Вибірково проводили електронно-мікроскопічне дослідження тканин СМ.

Проведення експерименту здійснювалось із дотриманням принципів біоетики, що викладені у Хельсинській декларації Всесвітньої медичної асоціації про гуманне ставлення до тварин, а також згідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 15.12.2009 р. № 1759-VI та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001).

Результати досліджень та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що підслизове введення розчинів доксорубіцину і мітоміцину-С у будь-якій концентрації від 0,1% до 0,0125% не веде до змін у клітинах слизової оболонки. Запальна реакція при їх підслизовому введенні в основному спостерігається у підслизовій основі сечового

міхура. Необхідно відмітити те, що на підслизове введення розчину доксорубіцину у тканинах СМ розвивається виражена запальна реакція, яка характеризується у перші години наявністю у підслизовій основі набряку лімфоцитів та вогнищ лімфогістіоцитарної інфільтрації, розширення просвіту судин МЦР з наявністю навколо них вираженої лейкоцитарної інфільтрації. Дифузне розташування останньої спостерігається навколо судин МЦР слизової оболонки та навколо судин сполучної тканини між м'язовими волокнами. Така реакція тканин СМ через одну годину на підслизове введення доксорубіцину була характерною при застосуванні 0,1% розчину. Менш інтенсивна реакція тканин СМ була визначена при підслизовому введенні 0,05% розчину доксорубіцину і значно меншою – при застосуванні 0,0125% розчину доксорубіцину.

Введення розчину мітоміцину-С у підслизову основу СМ в концентрації 0,1% через одну годину призвело до появи у підслизовій основі СМ розширених просвітів судин МЦР зі значним набряком навколо них, виражену лейкоцитарну інфільтрацію, діapedезу лейкоцитів через стінку венул. У сполучній тканині між волокнами міоцитів відмічено наявність незначного набряку її волокон. Тобто реакція на підслизове введення мітоміцину-С через одну годину була меншою, ніж на введення розчину доксорубіцину. Значно меншою реакція тканин СМ відмічена при застосуванні зниженої концентрації розчину мітоміцину-С. Незначні та невиражені зміни запального характеру у тканинах СМ ми спостерігали при застосуванні розчинів мітоміцину-С у концентрації 0,025% та 0,0125%.

Як явище необхідно відмітити міграцію лейкоцитів із підслизової основи у слизову оболонку СМ при підслизовому введенні розчину мітоміцину-С починаючи з концентрації 0,025%.

Проведене гістологічне дослідження тканин СМ на підслизове введення розчину мітоміцину-С в концентрації 0,0125% у віддалені терміни 7, 14 та 30 діб показало збереження реакції тканини СМ на сьому добу, яке характеризувалося наявністю у підслизовій основі збільшенням числа судин, венозним повнокрів'ям, незначним набряком. Місцями навколо судин спостерігали лімфогістіоцитарну інфільтрацію. Через 14 діб інтенсивність відмічених змін запального характеру у підслизовій основі СМ була значно меншою і практично не спостерігалася через 30 діб.

У місцях де хіміопрепарат не вводили, змін стінки сечового міхура не спостерігали.

Збереження запальної реакції, на введення розчину мітоміцину-С, дає можливість опосередковано судити про наявність хіміопрепарата у підслизовій основі СМ.

У попередніх дослідженнях було встановлено, що найменша запальна реакція на підслизове введення хіміопрепаратів спостерігалася при введенні розчинів у концентрації 0,025% і особливо у концентрації 0,0125%. У 15 тварин після вживання β -нафтіламіну було констатовано наявність мультицентричного росту ракових новоутворень. З метою визначення початкових змін у епітелії сечового

міхура та з метою недопущення інвазії пухлини у м'язову оболонку було проведено дослідження сечі собак на приховану кров та цитологічне дослідження сечі.

Проведене гістологічне дослідження стінки СМ підтвердило наявність розвитку поверхневого раку з різними ступенями градації (G1, G2, G3) та вогнищ Cr in situ.

Хірургічне лікування включало пошаровий підхід до верхівки СМ з розсіченням останньої, детальну ревізію слизової оболонки, взяття стінок СМ на патологоанатомічне дослідження, зупинка кровотечі. При відсутності ознак кровотечі в підслизову основу СМ одноразово вводився, у вигляді папул, розчин мітоміцину-С або доксорубіцину в концентрації 0,0125% у кількості 15-20 мл. За всіма тваринами, незважаючи на кількість виявлених пухлин та введеного хіміопрепарату, в післяопераційному періоді проводили щоденний нагляд. Особливо слідкували за поведінкою тварин та вживанням корму. Так, до кінця доби, всі тварини самостійно ходили. Поведінка їх була значно сповільненою, про що вказували відсутність активної реакції на кличку та звукові подразнення. На другу добу їх поведінка була більш активною: вони почали реагувати на кличку, почали вживати у незначній кількості воду (1 л за добу), рідкий корм. На третю добу поведінка собак, вживання корму практично нічим не відрізнялися від інтактних тварин.

Характеризуючи перебіг ПРСМ після підслизового введення хіміопрепаратів необхідно відмітити, що поведінка та вживання корму при підслизовому введенні розчинів 0,0125% мітоміцину-С та доксорубіцину з метою лікування ПРСМ, у віддалені терміни нічим не відрізнялися від інтактних собак. У підсумку необхідно також відмітити, що тварини у яких після вживання з кормом β -нафтіламіну розвивався ПРСМ і які не отримували підслизового введення хіміопрепаратів – гинули.

Висновки

У підсумку необхідно відмітити:

1. Підслизове введення розчинів доксорубіцину та мітоміцину-С у концентрації 0,0125% у інтактних тварин не веде до змін у клітинах слизової оболонки. Незначна запальна реакція на їх введення спостерігається у підслизовій основі сечового міхура.

2. При розвитку у тварин поверхневого раку сечового міхура, одноразове введення в підслизову основу сечового міхура розчину 0,0125% доксорубіцину та мітоміцину-С у кількості 15-20 мл дало можливість виключити летальність 9 тварин із 15 протягом 1-2 років.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані щодо реакції підслизової основи сечового міхура на введення хіміопрепаратів у подальшому в експериментальних та клінічних дослідженнях дадуть можливість більш детально вивчати вплив на пухлину протягом тривалого часу. Створення «депо» хіміопрепарату в підслизовій основі сечового міхура дасть можливість більш активно впливати на пухлину, особливо при її мультицентричному рості та рецидивах.

Література

1. Пат. 85610 Україна, МПК А 61 В 17/00. Спосіб лікування поверхневого раку сечового міхура / Костюк О.Г., Гусак О.В.; заявник і патентовласник Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. – № а 200702847; заявл. 19.03.07; опубл. 10.02.09, Бюл. № 3. – 2 с.
2. Пат. 88097 Україна, МПК А 61 В 17/00. Спосіб лікування поверхневого раку сечового міхура / Думанський Ю.В., Костюк О.Г., Кавка М.П.; заявник і патентовласник Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. – № а 200800388; заявл. 11.01.08; опубл. 10.09.09, Бюл. № 17. – 2 с.
3. Роль выполнения повторной трансуретральной резекции в стадировании и лечении больных поверхностным раком мочевого пузыря / О.А. Халмурзаев, В.Б. Матвеев, К.М. Фигурин, А.Д. Панахов // Онкоурология: материалы V конгр. Рос. общества онкоурологов, (Москва, 6–8 окт. 2010 г.). – М., 2010. – С. 161-162.
4. Серегин И.В. Однократная инстиляция доксорубицина после трансуретральной резекции при поверхностном раке мочевого пузыря / И.В. Серегин, В.Б. Матвеев, К.М. Фигурин // Онкоурология: материалы III конгр. Рос. общества онкоурологов, (Москва, 2–3 окт. 2008 г.). – М., 2008. – С. 115-116.
5. Юрченко А.Н. Лечение и профилактика рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря / А.Н. Юрченко, О.Б. Карякин // Рос. онкологич. журн. – 2006. – № 4. – С. 50-54.
6. Stankovic I. Superficial urinary bladder tumors treatment results – a 10-year experience / I. Stankovic, L. Dikic, S. Pavlovic // Vojnosanit Pregl. – 2007. – Vol. 64, № 9. – P. 629-634.
7. Sylvester R.J. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials / R.J. Sylvester, W. Oosterlinck, J.A. Witjes // Eur. Urol. – 2008. – Vol. 53, № 4. – P. 709-719.
8. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial / R.T. Divrik, U. Vildrim, F. Zorlu, H. Ozen // Journ. Urol. – 2006. – Vol. 175, № 5. – P. 1641-1644.
9. Use of bipolar energy for transurethral resection of superficial bladder tumors: long-term results / X.V. Pu, H.P. Wang, V.L. Wu, X.H. Wang // Journ. Endourol. – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 545-549.

УДК: 615.277.3:616.62

НАСЛІДКИ ВВЕДЕННЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ПІДСЛИЗОВУ ОСНОВУ СЕЧОВОГО МІХУРА

Костюк О. Г., Костюк Г. Я., Гончарук В. В., Камлук В. П., Бурков М. В., Фомина Л. В.

Резюме. У даній роботі описується реакція підслизової основи сечового міхура на введення в неї хіміопрепаратів (доксорубіцину та мітоміцину-С). Встановлено, що найбільш адекватним розчином хіміопрепаратів для введення в підслизову основу сечового міхура є розчин з концентрацією 0,0125%. Установлено позитивну дію хіміопрепарата в даній концентрації введеного в підслизову основу сечового міхура при лікуванні експериментального поверхневого раку сечового міхура.

Ключові слова: підслизова основа сечового міхура.

УДК: 615.277.3:616.62

ПОСЛЕДСТВИЯ ВВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ПОДСЛИЗИстую ОСНОВУ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Костюк А. Г., Костюк Г. Я., Гончарук В. В., Камлук В. П., Бурков Н. В., Фомина Л. В.

Резюме. В данной работе описывается реакция подслизистой основы мочевого пузыря на введение в нее химиопрепаратов (доксорубицина и митомидина-С). Установлено, что наиболее адекватным раствором химиопрепаратов для ввода в подслизистую основу мочевого пузыря является раствор с концентрацией 0,0125%. Установлено положительное действие химиопрепарата в данной концентрации введеного в подслизистую основу мочевого пузыря при лечении экспериментального поверхностного рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: подслизистая основа мочевого пузыря.

UDC: 615.277.3:616.62

THE CONSEQUENCES OF CHEMOTHERAPY ADMINISTRATION IN THE SUBMUCOSA OF URINARY BLADDER

Kostyuk O. H., Kostyuk H. Y., Honcharuk V. V., Kamluk V. P., Burkov M. V., Fomina L. V.

Abstract. Searching for new methods of treatments for superficial bladder cancer, not only the use of new chemotherapy is of great importance, but the search for new ways of administration. Traditionally, postsurgery instillation of chemotherapy into the cavity of urinary bladder does not provide its prolonged effect as a consequence of diluting with urine. The analysis of literature sources shows that up to this date there are no new approaches and ways of drugs administration that would have a prolonged effect, regardless of changes in the concentration of urine by their intravesical application. Literature search made it possible to establish that the loose connective tissue, which is the basis of submucosal membrane of urinary bladder, was not used as an accumulative depot of chemical agents. Therefore, following several questions were raised:

1. Is it possible to administer chemotherapy in the submucosa of urinary bladder;
2. How the submucosa of urinary bladder will react to administration of anticancer chemotherapy;
3. Whether the effect of chemotherapy on tumor will be effective.

The purpose of our study was to determine the reaction of submucosa of urinary bladder to administration of chemical agents and to study the effect of chemotherapy in a certain concentration on epithelial tumors of urinary bladder by the way of their submucosal administration.

To study the effect of chemotherapy, experimental studies were conducted involving 21 mature nonpedigree animals, whom anticancer drugs were administered in the submucosa.

The study of antitumor drugs effects in case of superficial bladder cancer was conducted involving 15 animals. These animals without any changes in behavior, feed intake, any changes in blood parameters took α - naphthylamine (600 mg daily) within 8- 10 months. All animals after its use had single or multiple tumors in the surface layer.

Describing the course of superficial bladder cancer after submucosal administration of chemotherapy it should be noted that the behavior and feed intake by submucosal administration of solutions 0.0125% mitomycin-C and doxorubicin for the treatment of superficial bladder cancer over the long term did not differ from intact dogs. As a result, it is also necessary to note that the animals with after taking food with α - naphthylamine had progressive superficial bladder cancer and those who did not receive submucosal administration of chemotherapy died.

Conclusions

As a result, the following should be noted:

1. Submucosal administration of solutions of doxorubicin and mitomycin-C in the concentration of 0.0125% in intact animals does not lead to changes in the cells of the mucosa. A small inflammatory reaction to their administration is observed in the submucous layer of urinary bladder.

2. In case of superficial bladder cancer progress in animals, a single administration of 0.0125% solution of doxorubicin and mitomycin-C in the submucosa of urinary bladder in the amount of 15-20 ml made it possible to exclude mortality of 9 animals among 15 within 1-2 years.

Prospects for further research. Obtained data concerning the reaction of submucosa of urinary bladder to the administration of chemical agents in further in experimental and clinical studies will allow studying in more details the impact on the tumor for a long period of time. Creation of «depot» of chemical agent in the submucosa of urinary bladder will allow to influence more actively the tumor, especially during its multicentre growth and recurrence.

Keywords: urinary bladder submucosa.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 01.03.2016 року