

УДК 616-006.04

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Харатишвили Т.К.¹, Петроченко Н.С.¹, Буров Д.А.¹, Бохян Б.Ю.¹, Кумехов З.Ю.²,
Сипратова К.В.², Кива Е.В.³

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

² ФГБУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Ключевые слова: химиопрепарат, злокачественные опухоли, интраартериальная перфузия, массопередача жидкости (MFT), онкотическое давление

В настоящее время при комплексном лечении злокачественных новообразований различных локализаций все шире применяются перфузионные технологии. Выполнен анализ литературных данных о применении перфузионной химиотерапии в лечении опухолей. Рассмотрены базовые физические принципы доставки химиопрепарата (ХП) в опухолевые ткани, при этом отмечено, что для обеспечения эффективности этого процесса необходимо преодолеть высокое сосудистое сопротивление, высокое давление интерстициальной жидкости и фиброзной стромы вокруг опухоли. Представлены факторы, способствующие увеличению поступления ХП в интерстициальную ткань, в том числе ишемическая вазодилатация, незначительная вязкость вводимых жидкостей и болюсная доставка препарата. Отмечено, что при применении метода внутриаартериальной перфузии увеличивается давление притока жидкости, при этом происходит «вымывание» внутрисосудистого белка в интерстиций, ХП не подвергается реабсорбции в венозном отделе, достигается полное удержание препарата тканью опухоли. Указано, что дальнейшее изучение физико-химических основ применения этого метода будет способствовать существенному повышению выживаемости онкологических пациентов, у которых консервативные методы лечения оказываются малоэффективными.

Введение

На сегодняшний день проведено множество клинических исследований, демонстрирующих возможности интраартериальной регионарной химиотерапии опухолей, при которых отмечена высокая частота положительных ответов на лечение, что обеспечило возможность последующего удаления опухоли и как следствие увеличило показатели отдаленной выживаемости онкологических больных [1–3].

В то же время одна из главных проблем в лечении пациентов с местнораспространенными и метастатическими злокачественными новообразованиями заключается в том, что во многих случаях внутри-

венная химиотерапия оказывается у таких больных малоэффективной.

Известно, что микроокружение солидной опухоли является основным барьером при доставке химиопрепарата непосредственно к очагу поражения, и основным «препятствием» являются такие особенности, как высокое сопротивление сосудистой сети опухоли и плотный внеклеточный матрикс [4, 5].

Результаты исследований с использованием методов прямой интравитальной визуализации в реальном времени позволяют судить о наличии или отсутствии кровотока в большинстве опухолевых масс [6]. Установлено, что менее 1% от введенной дозы химиопрепарата достигает опухоли при местной инфузии, при этом оставшаяся доля вещества накапливается в окружающих тканях [7]. В настоящее время основной задачей является повышение клинической эффективности и безопасности применения данного подхода к лечению онкоза-

Адрес для корреспонденции

Петроченко Николай Сергеевич
E-mail: petrochenko_nikolayy@rambler.ru

болеваний. Вот почему необходимо дальнейшее совершенствование технической составляющей и методов применения интраартериальной перфузионной химиотерапии с учетом фундаментальных физических законов и современных представлений о патофизиологии опухолевых процессов.

Цель работы: анализ литературных данных о применении методов интраартериальной перфузии в лечении опухолей.

Важным преимуществом направленной интраартериальной доставки цитостатиков является повышенная концентрация химиопрепарата в зоне интереса. Однако этот метод не получил всеобщего признания в качестве первой линии лечения опухолей из-за технических сложностей, в частности, возникновения смещений катетера, его миграции, а также развития тромбоза. В ряде случаев для установки катетера в целевую артерию необходимо выполнение лапаротомии [2]. При интраартериальном введении химиопрепарат нередко подвергается венозной рециркуляции, что вынуждает специалиста снизить его дозу. Для решения этой проблемы были разработаны венозные системы гемофильтрации, однако их применение ограничено эффективностью фильтрации (на уровне 77%) и развитием ряда побочных эффектов, связанных с необходимостью повторного канюлирования венозного фильтрационного катетера [8]. Данная проблема весьма актуальна, в том числе для используемых в настоящее время фильтров второго поколения [9].

Для решения подобных задач были разработаны имплантируемые инфузионные универсальные порт-системы, с помощью которых может быть осуществлена остановка потока жидкости, суперселективная инфузия препарата, фильтрация, гиперперфузия, а также может проводиться внутривенная химиотерапия. Это устройство представляет собой мультикатетерный порт, который дает возможность одновременно использовать до шести независимо управляемых катетеров или баллонов, что позволяет изолированно воздействовать на солидные органы путем использования одного порта [10]. Устройство является чрескожным и закупоривается после использования, в связи с этим катетеры не остаются внутри сосудов, а пациенты после его использования могут быть переведены на амбулаторное лечение.

Базовые физические принципы доставки химиопрепарата в опухолевые ткани

В настоящее время принято считать, что наиболее эффективную доставку химиопрепарата обеспечивает применение рентгеноконтрастных микрокатетеров. При этом комбинированное использование радиологического метода, возможности микрокатетерной анатомической суперселекции сосудов и универсального доступа основано на базовых физических законах переноса жидкости

через пористые мембраны, к которым относятся уравнения Старлинга, закон диффузии второго порядка Фика, уравнения Дарси, регулирующие движение частиц через пористые мембраны, а также уравнение кровотока Пуазейля.

Концепция Старлинга об обмене жидкостями (капиллярно-интерстициальный обмен) может быть применена к малым (<2 мм) опухолям с «нормальными» параметрами притока/оттока крови. Однако при опухолях больших размеров чрезмерная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) приводит к образованию извитых сосудов с неравномерным просветом, при этом уровень кровотока не соответствует потребностям метаболизма опухолевых тканей [3].

Высокое сосудистое сопротивление приводит к снижению капиллярного давления (P_c). Однако градиент (ΔP) между уровнями гидростатического давления в капилляре и в интерстициальной ткани компенсируется повышением давления интерстициальной жидкости (P_i), которое связано с повышенной проницаемостью мембран для белков и жидкостей. При этом интерстициальное онкотическое давление (π_i) возрастает за счет высвобождения белка при лизисе опухолевых тканей вследствие ишемии и ХТ. На венозном конце сосудистого русла опухоли фильтрационное давление остается низким, при этом внутрисосудистое онкотическое давление (π_c) остается нормальным. Следовательно, реабсорбция химиопрепарата увеличивается, что приводит к неблагоприятному сочетанию недостаточного проникновения химиопрепарата и незначительному его удержанию в опухолевой ткани.

Рассмотрим понятие массопередачи жидкости (MFT), которая определяется как массообмен через поверхность раздела или полупроницаемую мембрану между двумя жидкостями. Применительно к рассматриваемому методу лечения — это процесс переноса жидкости через капиллярный эндотелий с помощью липид-нерастворимых белков. В исследовании Lane и соавт. (2016) была предпринята попытка учета этих принципов при проведении инфузий 10 пациентам с метастазами колоректального рака в печень [10]. Больным было проведено 57 инфузий, доставка химиопрепарата включала ряд этапов:

- баллонная окклюзия артериального притока;
- баллонная окклюзия коллатерального кровотока, кровоснабжающего орган-мишень, с зафиксированным нулевым или минимальным кровотоком (ниже критического давления закрытия капилляра);
- вымывание и удаление эритроцитов, а также молекул белка из венозного конца сосудистого русла опухоли;
- венозная окклюзия с помощью баллонов за счет изменения положения тела с применением жгута и за счет создания положительного давления в конце выдоха (PEEP);

— замена внутрисосудистого объема жидкости химиопрепаратом, инфузия которого производится при супрасистолическом давлении;

— продолжающаяся обструкция венозного оттока в течение нескольких минут после восстановления артериального притока [10].

Рассмотрим возможные варианты патофизиологического ответа на различные виды вмешательств при проведении инфузии химиопрепаратов.

Временная блокировка артериального русла

Как было отмечено выше, для опухолей характерно нестабильное кровоснабжение, скорость кровотока ограничивает метаболические процессы в опухоли, которые обеспечивают быстрое распределение всех питательных веществ [6]. Опухолевым клеткам присущ эффект Варбурга, который проявляется в переключении метаболизма с эффективного митохондриального с высоким потреблением кислорода на гликолиз, несмотря на наличие в ткани достаточных запасов кислорода [11]. Процесс ферментации при этом становится неэффективным, в результате образуется только 2 молекулы по сравнению с 38 молекулами аденозинтрифосфата (АТФ) на одну молекулу глюкозы, и токсичным, поскольку вызывает лактоацидоз, который продолжается даже при достаточном количестве кислорода. В то же время анаэробный гликолиз протекает в 10 раз быстрее и требует меньшего количества ферментов и аминокислот [11].

Развитие лактоацидоза в опухолевой ткани способствует повышению проницаемости сосудов во время гипоксической фазы, что может способствовать максимально эффективной доставке химиопрепарата в ткани во время реактивно-гиперемической фазы, которая следует за гипоксемией.

Перфузия при значениях перфузионного давления выше систолического

Клинический эквивалент перфузии при супрасистолическом давлении представляет собой системную гипертензию. Было показано, что местная гиперперфузия с использованием одного и того же сосудистого порта способна обеспечить адекватную перфузию в тканях, находящихся в предгангренозном состоянии вследствие развития ишемии [12]. Показано, что применение такого подхода сопровождается увеличением скорости потока в 8 раз при давлении до 300 мм рт. ст.

В процессе доставки химиотерапевтического препарата в ткани необходимо преодолеть высокое сосудистое сопротивление, высокое давление интерстициальной жидкости и фиброзной стромы вокруг опухоли (так называемую десмопластическую реакцию, индуцируемую опухолевыми клетками). Преимущества перфузии при значениях

перфузионного давления выше систолического также обусловлены ишемической вазодилатацией, незначительной вязкостью вводимых жидкостей и болюсной доставкой — все эти факторы способствуют увеличению поступления химиопрепарата в интерстициальную ткань.

Удаление белка плазмы и эритроцитов из сосудистой сети опухоли

Системным эквивалентом удаления белка плазмы крови является нефротический синдром или асцит. Нормальное внутрисосудистое онкотическое давление, которое обеспечивается преимущественно белками плазмы (в большей степени альбумином), составляет 28 мм рт. ст. В интерстициальной жидкости содержится меньше белка, чем в плазме. Вымывание белка из сосудистого русла увеличивает выход жидкости в интерстициальное пространство. В венозном отделе капилляров реабсорбция жидкости становится практически невозможной ($\pi_c=0$). В опухолях с повышенным давлением интерстициальной жидкости происходит дальнейшее его увеличение, а реабсорбция химиопрепарата может происходить только при восстановлении нормального онкотического давления в венозном отделе капилляра [3].

Химиотерапевтические препараты связываются с белками плазмы крови и с эритроцитами. В связи с этим при системном применении химиотерапевтических агентов большая часть введенной в организм дозы препарата оказывается неактивной. Прямые инфузии химиопрепарата увеличивают его активность, затем эти лекарственные средства (ЛС) поступают в системный кровоток, связываются с белками и, следовательно, нейтрализуются. Суть локального эффекта состоит в максимальном увеличении местной эффективности химиотерапевтического ЛС и минимизации системных побочных эффектов.

Нарушение венозного оттока

Клиническим эквивалентом венозного застоя является тромбоз глубоких вен или «синий болевой флебит» (phlegmasia cerulea dolens), который возникает в тяжелых случаях [13]. Гемодинамические проявления повышенного венозного давления характеризуются переходом жидкости в интерстициальную ткань за счет повышения гидростатического давления крови в венозном отделе капилляров и ее низкой реабсорбцией [14]. По мере повышения давления в интерстициальных тканях (за счет увеличения объема жидкости) компенсаторно увеличивается лимфоотток. Степень нарушения основного венозного тока крови и его коллатералей варьирует в зависимости от места венозного возврата.

Известно, что венозное давление можно корректировать, например, путем изменения положения пациента на операционном столе (положение Тренделенбурга либо анти-Тренделенбурга), с помощью положительного давления конца выдоха (РЕЕР) (ПДКВ), а также наложением жгутов. Для повышения эффективности доставки химиопрепарата нарушение оттока из сосудистой сети опухоли сохраняется после возобновления кровоснабжения в артериальном русле. Расчетным путем было установлено, что при этом площадь кривой времени экспозиции химиопрепарата зависит от концентрации ЛС и увеличивается после ишемии, что обеспечивает медленное высвобождение еще не абсорбированного химиопрепарата в системный кровоток. Применение такого подхода обеспечивает постепенное связывание препарата с белками плазмы, минимизируя возможные побочные эффекты химиотерапии [3].

Гемодинамическая модель MFT в опухолях

Показано, что в небольших по размерам опухолях (<2,5 мм) сосудистое сопротивление, коэффициент гидравлической проводимости (коэффициент проницаемости) и коэффициент реабсорбции сопоставимы с аналогичными показателями в неизмененных тканях, поэтому характеристики кровотока, оксигенации и питания опухолевых клеток существенно не изменены. Удаление белка (и как следствие уменьшение онкотического давления плазмы крови), увеличение перфузионного и венозного давления способствуют росту артериального давления в сосудистой сети опухоли с 12 до 50 мм рт. ст. В венозном отделе капиллярной сети даже небольшое увеличение перфузионного давления (на 4 мм рт. ст.) и РЕЕР (на 16 мм рт. ст.) приводит к изменению реабсорбции с -12 до $+36$ мм рт. ст., что проявляется в увеличении кумуляции химиопрепарата в опухолевой ткани в 4 раза. Артериовенозный градиент давления в капиллярном русле сосудистой сети опухоли составляет 14 мм рт. ст., что является минимальной системной утечкой [15].

В солидных опухолях повышается проницаемость стенок капилляров для альбумина, в связи с чем увеличивается онкотическое давление в интерстициальной жидкости (π_i). Помимо этого концентрация белка в интерстиции растет в связи с распадом опухолевых клеток. В связи с этим онкотическое давление плазмы крови (π_c) снижается, интерстициальной жидкости (π_i) увеличивается, и в конечном счете они становятся равны, что приводит к постепенному снижению реабсорбции жидкости в капиллярах. К этому моменту давление артериального притока уже уменьшено из-за высокого сосудистого сопротивления вследствие $P_c = P_i$. Следовательно, происходит постепенное снижение кровотока по сосудистой сети опухоли, конечным

результатом чего является развитие центрального некроза опухоли.

При применении метода внутриартериальной перфузии MFT увеличивает давление притока, при этом происходит «вымывание» внутрисосудистого белка в интерстиций. Начальное гидростатическое давление крови в капиллярах увеличивается (на 10 мм рт. ст.), а скопление белка в интерстициальной ткани повышает интерстициальное давление. Химиопрепарат не подвергается реабсорбции ($\pi_c = 0$) в венозном отделе, и с увеличением P_c достигается полное удержание препарата тканью опухоли [15].

Особенности MFT в сосудах

В последние годы отмечен значительный прорыв в области использования стволовых клеток, в том числе в лечении онкологии [16]. Основными препятствиями на пути эффективного использования данного метода являются: необходимость адекватных концентраций стволовых клеток, подбор необходимых популяций и количеств клеток, выбор срока трансэндотелиального перехода. Легочная секвестрация крови представляет собой основное препятствие на пути повышения концентрации клеток во время внутривенной инфузии [17], в связи с чем для повышения эффективности доставки стволовых клеток предлагается метод их интраартериальной инфузии [18]. При местных инфузиях — внутрисуставных, интраперитонеальных и внутримозговых — недостатком являются анатомические барьеры, мешающие развитию адекватного кровоснабжения [19]. Селективная сосудистая изоляция с контролем притока/оттока крови, удаление эритроцитов и белка с остановкой кровообращения позволяют влиять на некоторые из этих факторов. Установлено, что предварительно созданная ишемия перед проведением инфузии увеличивает гидравлическую проводимость, при этом скорость трансэндотелиальной миграции стволовых клеток увеличивается за счет более высокого градиента давления (ΔP).

Рассматривая особенности установки катетера, отметим, что чем ближе место расположения катетера к ложу опухоли, тем более эффективным является соотношение масса опухоли / масса всего тела. В то же время чем меньше перфузируется неопухолевая ткань, тем меньше токсичность локальной химиотерапии. Кроме того, катетер должен быть определенной длины и подбираться индивидуально, поскольку сопротивление сосудов, согласно закону Пуазейля, связано с их длиной — расстоянием от точки начала инфузии до сосудистой сети опухоли.

Наконец, важнейшим принципом применения рассматриваемого метода является **защита здоровой (неопухолевой) ткани**. При химиотерапевтическом лечении, так же как и при лучевой терапии,

необходимо максимально бережно относиться к здоровым тканям. В частности, их защита может обеспечиваться путем использования нормального сосудистого ответа на нейрогуморальные и тепловые раздражители. Сосуды опухоли гораздо менее восприимчивы к различным физиологическим стимулам. Дуоденальные ветви гастродуоденальных артерий, кровоснабжающие слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, в которой находится множество хемочувствительных зон, являются проблемой, например, при лечении рака головки поджелудочной железы. При лечении этой опухоли сверхселективная инфузия происходит, как правило, через гастродуоденальные или нижние панкреатодуоденальные артерии [20]. Вспавшуюся область двенадцатиперстной кишки трансгастрально вводят баллон-катетер, после чего с помощью специальных шприцев нагнетают в просвет баллона холодную жидкость под давлением, превышающим давление инфузии. Данный метод позволяет свести к минимуму воздействие химиопрепарата на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки [21]. Аналогично при проведении инфузии при опухолях в области таза применяются специальные баллоны, раздутые под высоким давлением, которые помещают в прямую кишку, влагалище и мочевого пузырь, тем самым обеспечивая защиту слизистой оболочки этих органов во время введения химиопрепарата.

Простым методом защиты здоровых тканей от токсического действия химиопрепарата является наложение жгутов на конечности для отделения кровотока от опухолевой мишени. С помощью специального баллона-окклюдера через мультикатетерный доступ возможно временно остановить кровотоки в соседних с опухолью здоровых тканях. Например, в исследовании Fiorentini и соавт. (2011) при местном лечении рака молочной железы дистальные ветви внутренней грудной артерии эмболизировали, чтобы избежать нежелательного попадания химиопрепарата в кровотоки брюшной стенки [21].

Усиленная лимфатическая перфузия

Комбинированный эффект MFT, ишемии и гиперперфузии заключается в резком увеличении объема интерстициальной жидкости [22]. Поскольку опухолевые лимфатические сосуды часто являются гипопластическими и могут быть сдавлены опухолью, лимфатические сосуды нормальной окружающей ткани берут на себя функцию отвода избыточного объема интерстициальной жидкости [23]. В связи с этим следующим этапом лечения может быть рассмотрена химиотерапия, направленная на регионарные лимфатические узлы, расположенные рядом с опухолью, с целью профилактики метастазирования.

Заключение

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что в последние годы в рамках комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями различных локализаций стали широко использоваться перфузионные технологии. В профессиональной литературе имеется множество сообщений об относительно высокой безопасности и эффективности применения химиоперфузий в сочетании с циторедуктивными операциями у больных различными опухолями. При этом использование в клинической практике подобных технологий должно быть основано на представлениях о физико-химических основах механизма действия данного подхода и прогнозе возможных патофизиологических реакций организма. Безусловно, дальнейшее совершенствование химиоперфузий будет способствовать существенному повышению выживаемости пациентов, у которых консервативные методы лечения оказываются малоэффективными.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — Т.К. Харатишвили, Н.С. Петроченко.
- Сбор и обработка материала — Б.Ю. Бохан, Д.А. Бузов.
- Статистическая обработка данных — З.Ю. Кумехов, К.В. Сипратова.
- Написание текста — Е.В. Кива, К.В. Сипратова.
- Редактирование — Т.К. Харатишвили.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kemeny GA, Kanat NO. What is the potential role of hepatic arterial infusion chemo-therapy in the current armamentarium against colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:130-138. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.025.
2. Burgmans MC, de Leede EM, Martini CH, Kapiteijn E, Vahrmeijer AL, van Erkel AR. Percutaneous isolated hepatic perfusion for the treatment of unresectable liver malignancies. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2016;39:801-804. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1276-z>.
3. Lane RJ, Khin NY, Rogan CM, Magnussen JS, Ho-Shon KB, Pavlakis NF, Clarke SJ, Hugh TJ. The integration of pharmacology and pathophysiology into locoregional chemotherapy delivery via mass fluid transfer. *J Control Release*. 2018;28(292):18-28. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.10.019.
4. Rofstad EK, Galappathi K, Mathiesen BS. Tumor interstitial fluid pressure - a link between tumor hypoxia, microvascular density, and lymph node metastasis. *Neoplasia*. 2014;16:586-594. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.07.003>.

5. Stapleton S, Milosevic M, Allen C, Zheng J, Dunne M, Yeung I, Jaffray DA. A mathematical model of the enhanced permeability and retention effect for liposome transport in solid tumors. *PLoS One*. 2013;8(12):e81157. DOI: 10.1371/journal.pone.0081157.
6. Fisher DT, Muhitch JB, Kim M, Doyen KC, Bogner PN, Evans SS, Skitzki JJ. Intraoperative intravital microscopy permits the study of human tumour vessels. *Nat Commun*. 2016;7:10684. <https://doi.org/10.1038/ncomms10684>.
7. Van der Veldt AA, Lubberink M, Mathijssen RHJ, Loos WJ, Herder GJ, Greuter HN et al. Toward prediction of efficacy of chemotherapy: a proof of concept study in lung cancer patients using [(1)(1)C]docetaxel and positron emission tomography. *Clin Cancer Res*. 2013;19:4163-4173. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3779>.
8. Pingpank JE, Libutti SK, Chang R, Wood BJ, Neeman Z, Kam AW et al. Phase I study of hepatic arterial melphalan infusion and hepatic venous hemofiltration using percutaneously placed catheters in patients with unresectable hepatic malignancies. *J Clin Oncol*. 2005;23:3465-3474. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.927>.
9. Vogl TJ, Zangos S, Scholtz JE, Schmitt F, Paetzold S, Trojan J et al. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusions of melphalan for hepatic metastases: experience from two European centers. *Rofo*. 2014;186:937-944. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1366081>.
10. Lane RJ, Khin NY, Rogan CM, Magnussen J, Pavlakis N, Lane DM, Clarke S. Safety and feasibility of repeatable hepatic vascular isolation chemotherapy: a pilot study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3699-3708. <https://doi.org/10.1245/s10434016-5198-z>.
11. Devic S. Warburg effect – a consequence or the cause of carcinogenesis? *J Cancer*. 2016;7:817-822. <https://doi.org/10.7150/jca.14274>.
12. Khin NY, Dijkstra ML, Huckson M, Phillips M, McMillan D, Itoh S et al. Hypertensive extracorporeal limb perfusion for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013;58:1244-1253. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.05.004>.
13. Agarwala SS, Eggermont AM, O'Day S, Zager JS. Metastatic melanoma to the liver: a contemporary and comprehensive review of surgical, systemic, and regional therapeutic options. *Cancer*. 2014;120:781-789. <https://doi.org/10.1002/cncr>.
14. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108:384-394. <https://doi.org/10.1093/bja/aer515>.
15. Taurin S, Nehoff H, van Aswegen T, Greish K. Tumor vasculature, EPR effect, and anticancer nanomedicine: connecting the dots. In: Y.H. Bae, R.J. Mroczny, K. Park (eds.), *Cancer Target. Drug Deliv. – An Elus, Dream*, Springer New York, New York, NY. 2013:207-239. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7876-8-8>.
16. Mimeault M, Hauke R, Batra SK. Stem cells: a revolution in therapeutics—recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:252-264. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100301>.
17. Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, Monzon-Posadas WO, Xue H, Savitz SI et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev*. 2009;18:683-692. <https://doi.org/10.1089/scd.2008.0253>.
18. Pendharkar AV, Chua JY, Andres RH, Wang N, Gaeta X, Wang A et al. Biodistribution of neural stem cells after intravascular therapy for Hypoxic-ischemia. *Stroke*. 2010;41:2064-2070. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.575993>.
19. Clavreul A, Pourbaghi-Masouleh M, Roger E, Lautram N, Montero-Menei CN, Menei P. Human mesenchymal stromal cells as cellular drug-delivery vectors for glioblastoma therapy: a good deal? *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36:135. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0605-2>.
20. Liu X, Yang X, Zhou G, Chen Y, Li C, Wang X. Gemcitabine-based regional intraarterial infusion chemotherapy in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3098. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003098>.
21. Fiorentini G, Tsetis D, Varveris C, Montagnani F, Kalogeraki A, Mambrini A et al. Induction intra-arterial chemotherapy (IAC) with epirubicin and mitoxantrone in locally advanced breast cancer. In: K.R. Aigner, F.O. Stephens (eds.), *Induction Chemother*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. 2011:139-149. <https://doi.org/10.1007/9783-642-18173-3-10>.
22. Secomb TW, Konerding MA, West CA, Su M, Young AM, Mentzer SJ. Microangiectasias: structural regulators of lymphocyte transmigration. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2003;100:7231-7234. <https://doi.org/10.1073/pnas.1232173100>.
23. Sleeman J, Schmid A, Thiele W. Tumor lymphatics. *Semin Cancer Biol*. 2009;19:285-297. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2009.05.005>.

Статья поступила 15.05.2019 г., принята к печати 17.06.2019 г.
Рекомендована к публикации Г.И. Гафтоном

Информационная страница

Харатишвили Теймураз Кобаевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата.

Бохян Бениамин Юрикович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата.

Петроченко Николай Сергеевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата.

Буров Денис Александрович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата.

Кумехов Заур Юрьевич, ФГБУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, ординатор кафедры.

Сипратова Ксения Викторовна, ФГБУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, ординатор кафедры.

Кива Екатерина Владимировна, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы утверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

MODERN VIEWS ON THE PERFUSION CHEMOTHERAPY POSSIBILITIES IN THE MALIGNANT TUMORS TREATMENT

Kharatishvili T.K.¹, Petrochenko N.S.¹, Burov D.A.¹, Bohyan B.Yu.¹, Kumekhov Z.Yu.², Sipratova K.V.², Kiva E.V.³

¹ FSBI «N.N. Blokhin national medical research center of oncology» of the Ministry of Health of Russia; Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24

² FGBU DPO Russian medical academy continuous professional education of the Ministry of health of the Russian Federation; Russia, 125993, Moscow, str. Barrikadnaya, d. 2/1, p. 1

³ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1

Key words: chemotherapy, malignant tumors, intraarterial perfusion, fluid mass transfer (MFT), oncotic pressure

Currently, the complex treatment of malignant neoplasms of various localizations is used perfusion technology more commonly. We performed the analysis of literature on the use of perfusion chemotherapy in the treatment of tumors. The basic physical principles of delivering a chemotherapy drug (CP) to tumor tissues were considered, and it was noted that to ensure the effectiveness of this process, it is necessary to overcome high vascular resistance, high pressure of interstitial fluid and fibrous stroma around the tumor.

It presented the factors contributing to the increase in CP in interstitial tissue, including ischemic vasodilation, low viscosity of injected fluids and bolus drug delivery. It is noted that when applying the method of intraarterial perfusion, the pressure of fluid flow increases, this causes the «leaching» of the intravascular protein in the interstitium, CP does not undergo re-absorption in the venous section, and the tumor is completely retained by the tissue. It is indicated that further study of the physicochemical principles of the application of this method will contribute to a significant increase in the survival rate of cancer patients in whom conservative treatment methods prove ineffective.