

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАБАРДИНО-БАЛКАРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Х.М. БЕРБЕКОВА»

На правах рукописи

Мурлычев Александр Сергеевич

**ВОЗМОЖНОСТЬ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ
ЭМБОЛИЗАЦИИ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ
ПРЯМОЙ КИШКИ. КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ**

3.1.9 – Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
Хитарьян Александр Георгиевич

г. Нальчик
2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОГО РЕКТАЛЬНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Рак прямой кишки – актуальное состояние проблемы.....	12
1.2 Актуальные концепции терапии рака прямой кишки, осложненного массивным кровотечением.....	15
1.3 Место локорегиональной химиолучевой терапии в лечении пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки.....	19
1.4 Анатомические предпосылки к эндоваскулярным вмешательствам при раке прямой кишки и их эффективность.....	21
1.5 Рентгенэндоваскулярные воздействия в колопроктологии.....	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Экспериментальная часть исследования.....	36
2.2 Клиническая характеристика больных.....	40
2.3 Методика эмболизации.....	43
2.4 Патоморфологический этап.....	44
2.5 Статистическая обработка данных.....	44
ГЛАВА 3. ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ КРОВОТОКА ОПУХОЛИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОГО РЕКТАЛЬНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ...	46
ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА ВЫПОЛНЕНИЯ ЭМБОЛИЗАЦИИ МИКРОСФЕРАМИ НЕРАSPHERETM АРТЕРИЙ, КРОВОСНАБЖАЮЩИХ ПОЛЫЕ ОРГАНЫ, В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ.....	56

ГЛАВА 5. АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АРХИТЕКТоники ветвей нижней мезентериальной артерии.....	73
5.1 Специфика эндоваскулярной ангиоархитектоники ветвей мезентериальной артерии.....	73
5.2 Специфика анатомических вариантов левой толстокишечной артерии...	73
5.3 Специфика вариантов кровоснабжения сигмовидной кишки.....	77
5.4 Особенности кровоснабжения прямой кишки.....	78
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	81
6.1 Динамика клинических показателей у пациентов с раком прямой кишки, осложненным ректальным кровотечением, после эндоваскулярной эмболизации ветвей верхней прямокишечной артерии, являющихся источником кровотечения.....	81
6.2 Результаты гистологического исследования биоптатов опухоли до и после эндоваскулярных вмешательств.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Распространенность рака прямой кишки (РПК) (C19-C21) по данным официальной статистики в 2019 году в России составила 118 на 100.000 населения. Индекс накопления больных РПК в 2016 году в России составлял 6,3 при общем индексе накопления больных со всеми злокачественными новообразованиями в этом же году 7,1. То есть, темпы роста заболеваемости РПК практически совпадают с темпами роста всех злокачественных опухолей. В России в 2019 году удельный вес больных РПК с запущенным опухолевым процессом составил 22% от общего числа больных с впервые верифицированным злокачественным новообразованием, а летальность с момента установления диагноза в течение года – 21,1% [54].

В структуре осложнений колоректального рака кишечное кровотечение регистрируется в 26,8%, которое, как правило, обусловлено распадом опухолевого процесса либо аррозией сосудистой стенки кишечника [3, 16]. При этом в 21,6% случаев источник оккультных желудочно-кишечных кровотечений локализован в прямой кишке, а в 11% случаев кровотечение обусловлено наличием карциномы [37]. Профузные кровотечения имеют место в 2-5% от всех случаев РПК [136].

Терапия пациентов с РПК поздних стадий это одна из труднейших задач онкологии, у пациентов с данной патологией низкая пятилетняя выживаемость (40-50%), часто возникают локорегионарные рецидивы (43,9%), которые снижают выживаемость до 34%. Радикальное лечение РПК предполагает сложную комбинацию трех методов – хирургического удаления опухоли, лучевой терапии и химиотерапии [53]. При высоких стадиях заболевания, особенно при раке средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки, эффективным является применение хирургического лечения в

сочетании с неoadьювантной химиолучевой терапией, что подтверждается снижением частоты локальных рецидивов до 9,7%[22].

При осложнении РПК продолжающимся интенсивным кровотечением, выраженной анемией, врачи сталкиваются со сложностями в подготовке больного к операции, зачастую низкой эффективностью кровезаместительных мероприятий. Иногда в такой клинической ситуации приходится отказываться от проведения неoadьювантного воздействия. Сообщается, что у больных РПК выполнение экстренного оперативного вмешательства сопряжено с более высоким удельным весом послеоперационных осложнений и летальности по сравнению с плановым оперативным вмешательством. Так, согласно имеющимся литературным данным, у больных с осложненными формами РПК при первичных резекциях с наложением анастомоза показатель послеоперационных осложнений достигает 21,7 – 89% летальности – 4,3 – 8,9%. Показатель пятилетней выживаемости у данной категории больных составляет 60,9%, в то время как у больных, оперированных в отсутствие осложнений – 74,6% [109, 167].

На современном этапе онкологии эндоваскулярная эмболизация является общепризнанным эффективным методом неoadьювантного воздействия на опухоль, используемого и как вид лечения онкологических заболеваний при запущенных стадиях [111]. Так, рентгенэндоваскулярные вмешательства при гепатоцеллюлярном раке позволили увеличить пятилетнюю выживаемость до 70% [63]. Кроме того, в ряде исследований доказано, что эндоваскулярная дезартериализация опухоли способствует повышению радикальности и абластичности оперативного вмешательства, преимущественно в случае больших гипervasкуляризированных опухолей [52, 78].

Эффективность реализации эндоваскулярной дезартериализации опухоли определяется применением высокотехнологичных подходов [111], появлением современных эмболизационных материалов, позволяющих не только осуществить дозированную высокоселективную эмболизацию

сосудов опухоли, но и осуществить доставку химиопрепарата в опухоль [41]. Развитию эндоваскулярной эмболизации во многом способствовало появление HepaSphere –вещества для эмболизации с впитывающими свойствами (Biosphere Medical, Франция). Гепасферы могут насыщаться различными химиопрепаратами (доксорубицин, иринотекан), которые высвобождаются в опухоли, что позволяет единовременно ввести необходимый объем лекарственного вещества [94]. В свете изложенного выше, представляется актуальным исследование по разработке и внедрению эндоваскулярной эмболизации гепасферами у больных РПК, осложненным кровотечением, основополагающая цель которой – остановка кровотечения, когда интенсивность ректального кровотечения не позволяет подготовить больного для стандартного комбинированного лечения.

Цель исследования

Улучшение ближайших результатов хирургического лечения пациентов с раком прямой кишки, осложненного ректальным кровотечением, путем применения эндоваскулярной эмболизации.

Задачи исследования

1. Изучить особенности патоморфоза в кишечной стенке при различных режимах эндоваскулярной эмболизации брыжеечных сосудов в эксперименте.
2. Изучить варианты ангиоархитектоники нижней брыжеечной и верхних прямокишечных артерий у больных раком прямой кишки по данным ангиографии нижней брыжеечной артерии.
3. Разработать способ эндоваскулярной эмболизации у пациентов с раком прямой кишки, осложнённым ректальным кровотечением.
4. Оценить непосредственные клинические результаты эффективности эндоваскулярной эмболизации у пациентов с раком прямой кишки, осложненным кровотечением.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании автором впервые:

- отработана методика безопасной эндоваскулярной эмболизации артерий прямой кишки в эксперименте путем определения необходимого объема эмболизата;
- определены особенности патоморфологических изменений кишечной стенки после эндоваскулярной эмболизации с использованием различных объемов эмболизата в эксперименте;
- разработан способ эндоваскулярной эмболизации артерий опухоли прямой кишки достаточным и безопасным объемом эмболизата для остановки кровотечения и ишемизации опухоли;
- разработана методика для определения объема циркуляторного артериального русла в зоне селективной катетеризации;
- разработана математическая модель безопасной эмболизации опухоли прямой кишки.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенные экспериментальные и эндоваскулярные исследования позволили разработать способ безопасной эндоваскулярной эмболизации артерий опухоли прямой кишки, основанный на тактике определения достаточного и безопасного объема эмболизата, способного эффективно остановить кишечное кровотечение.

Практическая разработка автора по определению объема эмболизата при эндоваскулярной эмболизации артерий опухоли прямой кишки для остановки кровотечения позволила одновременно повысить эффективность и безопасность рентгенэндоваскулярного гемостаза у больных РПК.

Доказана клиническая эффективность хирургической тактики дооперационного гемостаза с использованием эндоваскулярной эмболизации

артерий опухоли прямой кишки при ректальных кровотечениях у пациентов с РПК.

Применение предложенного способа эмболизации прямокишечных артерий у пациентов с РПК, осложненным кровотечением, позволит остановить кровотечение и подготовить больного к дальнейшему комбинированному специализированному лечению.

Степень разработанности темы

В литературе описаны сведения о возможности проведения неоадьювантной селективной эндоваскулярной эмболизации и химиотерапии за 24-72 часа до проведения хирургического этапа операции [78]. Базовой задачей этого воздействия считается ослабление биологической интенсивности и достижения некротизации опухоли с целью достижения максимальной абластичности хирургического вмешательства.

Представленные в настоящее время данные выполненных экспериментальных и клинических исследований преимущественно посвящены механизму действия гепасфер на злокачественные новообразования паренхиматозных органов, а именно, печени [94], предстательной железы. Исследований, с целью изучения эффективности эмболизации полых органов, в доступной литературе недостаточно [47, 79]).

Представлены доказательные данные преимуществ использования рентгенэндоваскулярного гемостаза по сравнению с эндоскопическими и консервативными методами остановки кровотечения, что обусловлено минимизацией риска развития геморрагии у больных РПК [111].

Исследования результатов проведения эмболизации прямокишечных артерий у больных РПК, осложненным кровотечением, малочисленны и нуждаются в продолжении.

Основные положения, выносимые на защиту

Эффективная эмболизация артерий прямой кишки без явлений острой ишемии во время эндоваскулярного вмешательства достигается при введении NeraSphere в объеме 1/3 от установленного ранее объема циркуляторного артериального русла в зоне селективной катетеризации.

Наличие выраженной коллатеральной ветви между правой верхней прямокишечной и нижней сигмовидной артериями требует от хирурга достижения высокой селективности при проведении эндоваскулярных манипуляций.

У больных раком прямой кишки, осложненным кровотечением из верхних прямокишечных артерий, целесообразно использовать способ эндоваскулярной эмболизации артерий опухоли прямой кишки, направленный на определение необходимого объема эмболизата в каждом клиническом случае (1/3 от количества контрастного вещества, используемого для полного заполнения артерии, питающей опухоль).

Использование способа дооперационной эндоваскулярной эмболизации артерий опухоли прямой кишки, осложненной ректальным кровотечением, позволяет добиться надежного гемостаза и избежать осложнений.

Методология и методы исследования

Экспериментальное изучение последствий дозированной эмболизации передней брыжеечной артерии на стенке ободочной кишки проводили на 24 свиньях. При этом использовали гистологический и гистохимический методы исследования биопсийного материала. Морфологические исследования выполняли в патологоанатомическом отделении «ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г.Ростов-на-Дону».

Клиническая часть исследования представляла собой проспективное когортное нерандомизированное исследование результатов лечения 24 пациентов с РПК, осложненным кровотечением, которые находились на лечении в «Хирургическом отделении», отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения «ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г.Ростов-на-

Дону» с 2011-2017 г.. Использованы клинические методы обследования: компьютерная томография органов брюшной полости, тотальная колоноскопия с последующей морфологической верификацией опухолевого процесса, методы функциональной диагностики, магнитно-резонансная томография органов малого таза, биохимические методы исследования крови, а также гистологический и гистохимический методы исследования биопсийного материала, при комбинированном лечении больных РПК осуществлены методики ангиографии и эмболизации артерии, питающей опухоль.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность и работу хирургического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» Ростов-на-Дону».

Апробация работы

Апробация результатов работы проводилась на объединенном заседании кафедры хирургических болезней №3 и научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики и лечения хирургических болезней» Ростовского государственного медицинского университета, основные положения работы доложены на съезде Общества эндоскопических хирургов России (Москва, 15-17 февраля 2012), Пленуме правления общества эндоскопических хирургов России (Ростов-на-Дону, 25-26 мая 2012 г.), XVI и XVII и XVIII съездах Общества эндоскопических хирургов России (Москва, 2013, 2014, 2015), международном объединенном конгрессе ассоциации колопроктологов России и первого ESCP/ECCO регионального мастер-класса (Москва, 16-18 апреля 2015), IX международной конференции Российской школы колоректальной хирургии (Москва, 25-26 мая 2015 г.), 23 международном конгрессе Европейской ассоциации эндоскопической хирургии (Будапешт, Румыния, 3-6 июня 2015).

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, из них 3 в ВАК рецензируемых журналах, получен 1 патент Российской Федерации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в самостоятельном выполнении экспериментальной части на 24 свиньях и клинической части работы на 24 пациентах, проведении ангиографии и эндоваскулярной эмболизации, наблюдении за послеоперационным состоянием пациентов, проведении научного и статистического анализа полученных данных, оформлении патента, статей, обобщении материала и практическом использовании результатов исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, 4 главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 176 научных источников, из них – 117 – отечественные и 59 – зарубежные. Работа иллюстрирована 45 рисунками и 8 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОГО РЕКТАЛЬНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Рак прямой кишки – актуальное состояние проблемы

Ежегодно в мире регистрируют более 1350000 новых случаев выявления колоректального рака. В общей структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак занимает третью позицию в мире (второе место у мужчин) и составляет около 10%. Впервые диагностированный колоректальный рак в США составляет 26,1 на 100 тыс.человек, в Европе 29,5 на 100 тыс.человек, Австралии составляет 44,8 на 100 тыс.человек, в России 21,3 на 100 тыс.человек, Индии, некоторых странах Африки – 20-25, в странах Азии, Южной Америки – 15 – 20 на 100 тысяч населения соответственно. При этом пятилетняя выживаемость пациентов с колоректальным раком в США достигает 60 %, в России и Европе 45-50% и в государствах с лимитированными возможностями – менее 40 % [66]. Колоректальный рак как причина летального исхода вследствие злокачественного новообразования, занимает второе место, уступая первенство раку легкого. По оценкам в 2018 г. было зарегистрировано около 881 000 смертей. Рак толстой кишки является пятым наиболее смертоносным раком с 551 000 смертей в 2018 г., что составляет 5,8% всех смертей от онкологических заболеваний. Между тем, рак прямой кишки занимает 10-е место среди самых смертоносных с 310 000 смертей, что составляет 3,2% всех смертей от рака. Совокупный риск смерти от рака прямой кишки составляет 0,46% среди мужчин и 0,26% среди женщин. При этом наиболее высокая распространенность РПК зафиксирована у лиц старше 60 лет[55].

Лечение рака прямой кишки - серьезная проблема современной онкологии. Из-за поздней выявляемости заболевания в Российской Федерации хирургам и онкологам часто приходится иметь дело с запущенными формами заболевания. В связи с этим 70% пациентов с раком прямой кишки обращаются в стационар с осложнениями заболевания - кишечной непроходимостью и ректальными кровотечениями, где в экстренном порядке им оказывается паллиативная помощь.

Современные стандарты оказания помощи больным с раком прямой кишки заключаются в радикальном хирургическом лечении, а также профилактике рецидивов – проведении лучевой и неoadьювантной химиотерапии.

Учитывая, что кровотечения преимущественно характерны для больных с III – IV стадией опухолевого процесса, оперативные вмешательства чаще носят комбинированный характер, и, как следствие, сопряжены более высоким удельным весом осложнений и летальности [13, 18]. Так, согласно имеющимся литературным данным, у больных с осложненными формами РПК при первичных резекциях с наложением анастомоза показатель послеоперационных осложнений достигает 21,7 – 89% летальности – 4,3 – 8,9%. Показатель пятилетней выживаемости у данной категории больных составляет 60,9%, в то время как у больных, оперированных в отсутствие осложнений – 74,6% [109, 167].

Сообщается, что у больных РПК выполнение экстренного оперативного вмешательства сопряжено с более высоким удельным весом послеоперационных осложнений и летальности по сравнению с плановым оперативным вмешательством.

В случае рака прямой кишки осложненным массивным кровотечением в ряде случаев не удастся провести курс предоперационной химиолучевой терапии. Даже после остановки кровотечения различными физическими методами риск рецидива кровотечения остается высоким, что уменьшает время на предоперационную подготовку перед радикальной операцией.

Доказано, что частота локальных рецидивов в течение первого года после оперативного вмешательства достигает 60-80%, в течение второго и третьего - 20-25% и 0,5% соответственно [13]. При этом в 20–25% случаев они образуются из отторгнувшихся в ходе операции опухолевых жизнеспособных клеток, а в 63,4% являются итогом нерадикального удаления опухоли.

Существуют определенные географические различия относительно частоты кишечных кровотечений у больных раком прямой кишки. Так, в Великобритании удельный вес кишечных кровотечений как осложнений РПК составляет лишь 3,4% [134], в то время как в России – 26,8%. Так же отмечены возрастные особенности распространенности кишечных кровотечений вследствие колоректальных опухолей у больных младше 30 лет составила 3,8%, в возрастном цензе от 30 до 39 лет – 2,8% и у больных старше 40 лет достигала 10,9–15,4%. В свою очередь, распространенность массивных кишечных кровотечений, обусловленных РПК, не превышала 2% [16, 167].

Для РПК специфичными являются клинически выраженные кишечные кровотечения, что обусловлено аррозией сосудистой стенки кишечника вследствие распада опухолевого процесса. При этом в 21,6% случаев источник оккультных желудочно-кишечных кровотечений локализован в прямой кишке, а в 11% случаев кровотечение обусловлено наличием карциномы [4].

Аррозивные кровотечения у больных РПК признаны опасным осложнением, требующим проведения экстренных мероприятий. Для купирования этого осложнения применяют временные и постоянные методы гемостаза. В настоящее время доказано, что радикальная резекция органа, который является источником кровотечения, является действенным и окончательным методом остановки кровотечения [11, 40].

Основным источником кровотечения, особенно при верхнеампулярные раках являются верхние прямокишечные артерии, определяющие его

интенсивность и резистентность к проводимой гемостатической терапии [37, 85]. Для остановки кровотечения из опухоли прямой кишки применяются различные консервативные, эндоскопические и иные методы, однако пациенты с кровотечением рассматриваются как претенденты на оперативное лечение, для радикального удаления опухоли и снижения риска последующих кровотечений.

1.2 Актуальные концепции терапии рака прямой кишки, осложненного массивным кровотечением

Резекция кишки наиболее часто применяемый способ лечения кровотечений при РПК, даже при наличии неоперабельных отдаленных метастазов. Оценка состояния пациента, его нутритивного статуса, возраста, локализации опухолевого процесса позволяет подобрать оптимальную методику хирургического вмешательства [73, 128].

Смертность после операции и риск ухудшения состояния пациентов с раком прямой кишки, при продолжающемся кровотечении, достоверно выше, чем у пациентов пролеченных в плановом порядке. Осложненный рак прямой кишки значительно повышает риски хирургического вмешательства: при резекциях с анастомозом у таких пациентов смертность составляет от 4,5 до 80%, также увеличивается число послеоперационных осложнений от 20 до 89% [109, 167].

Наиболее значимыми факторами риска для раннего послеоперационного периода считают хроническую почечную недостаточность, гипоальбуминемию, сопутствующие заболевания сердца, перфорацию кишки. F. Seriatì и соавторы сформулировали для осложненного колоректального рака следующую шкалу хирургического риска: ХПН – 7 баллов, гипоальбуминемия – 6 баллов, сопутствующее заболевание сердца – 5 баллов, перфорация кишки – 4 балла. По мнению авторов, больным с

низким риском (сумма баллов менее 4) показана первичная резекция кишки с анастомозом; в случае средней степени риска (сумма баллов от 4 до 12) – первичная резекция с терминальной колостомией; пациентам с высокой степенью риска (сумма баллов более 12) – этапное хирургическое лечение [124].

Время до начала лечения является важным условием от которого зависит удачный исход операции, при распространенных опухолях осложненных кровотечением – еще и трудность получения высокоспециализированной медицинской помощи ургентными пациентами. Благополучно выполненная радикальная операция у пациента с онкологическим процессом, сопровождающимся кровотечением, при любой его стадии и локализации, значительно увеличивает продолжительность и качество жизни больного[12].

Учитывая риск экстренного оперативного вмешательства в большинстве случаев рака прямой кишки, осложненного кровотечением, проводят в два этапа – на первом этапе достигается временный гемостаз, затем после предоперационной подготовки, стабилизации пациента – выполняется радикальное иссечение опухоли с учетом принципов онкологии.

Остановку кровотечения проводят различными способами. В последнее время широко используются эндоскопические методы с использованием лазерной фотокоагуляции, аргон-плазменной коагуляции [2], криодеструкции [124]. Все эти методы применяют в сочетании с консервативными мероприятиями – переливанием препаратов крови – СЗП, эритроцитарной массы, гемостатических препаратов.

В 1999 Dushnitsky T. et al в своем исследовании представил использование селективной ангиографии с эмболизацией соответствующих артерий как альтернативу эндоскопическим методам временной остановки кровотечения у пациентов с нерезектабельными опухолями прямой кишки [133].

Внедрение ренгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в онкопроктологию позволило применить эндоваскулярную эмболизацию, как надежный метод остановки кровотечения при осложненном раке прямой кишки.

На сегодняшний день универсального эмболизирующего вещества нет. Существуют 30 видов эмболов, которые можно условно разделить на следующие:

1. Абсорбирующиеся: масляные контрастные вещества, аутогемосгустки, оксицеллюлоза, гемостатическая желатиновая губка;
2. Неабсорбирующиеся:
 - а) партикулярные: металлические шарики, аутомышца, сферы с ферромагнетиками, ивалон, акриловые сферы, сферы метилметакрилата;
 - б) непартикулярные: фетр медицинский, металлические спирали, съемные баллоны;
 - в) жидкие: полимеризующийся силикон, изобутил 2-цианоакрилат, авитен, этиблок;
 - г) склерозирующие: полидокапол, абсолютный этиловый спирт, сотрадекол, нагретые контрастные вещества [33,35].

Развитию эндоваскулярной эмболизации во многом способствовало появление HeraSphere – вещества для эмболизации впитывающими свойствами (Biosphere Medical, Франция). Гепасферы представляют собой точно калиброванные частицы сферической формы, размером 50-100 мкм, состоящие из суперабсорбирующего полимера (САП). При контакте с различными жидкостями (плазмой крови, неионными контрастными препаратами, раствором цитостатика или физиологическим раствором) гепасферы способны абсорбировать их с четырехкратным увеличением диаметра частиц. Гепасферы могут насыщаться различными химиопрепаратами (доксорубин, эпирубин, цисплатин, оксалиплатин, митомицин С, индометацин), которые высвобождаются в опухоли. При этом характер загрузки и кинетика высвобождения препарата из микросферы

зависит от физико-химических свойств самого лекарственного препарата. Гидрофильная поверхность и сферическая форма Гепасфер препятствует их слипанию при прохождении через катетер и внутри сосуда. Точно калиброванный размер Гепасфер облегчает их доставку и делает ее максимально точной. Способность Гепасфер к выраженной абсорбции лекарственных препаратов позволяет ввести большее количество лекарственного препарата одномоментно. Эластичность Гепасфер позволяет им временно деформироваться, проходя по катетерам небольших диаметров, и восстанавливать изначальную сферическую форму после исчезновения деформирующего механического воздействия. При этом, временная деформация не изменяет эмболизирующих и абсорбционных свойств микросферы [95].

Коллектив авторов в 2020г. поделился опытом выполнения эмболизации при ректальных кровотечениях у 34 пациентов за 20 лет, с использованием N-бутил-2-цианоакрилата. Авторы пришли к выводам, что эмболизация была осуществима и безопасна. Использование N-бутил-2-цианоакрилата, наличие коагулопатии были важными факторами, связанными с повторным кровотечением. Двусторонняя ангиография нижней брыжеечной артерии и внутренней подвздошной артерии настоятельно рекомендуется исследователями на начальном сеансе эмболизации для достижения высокой скорости остановки кровотечения [132].

Описаны случаи у четырех пациентов в возрасте 54-84 года с опасным для жизни ректальным кровотечением из верхней геморроидальной артерии, которым была проведена чрескожная эмболизация платиновой спиралью с помощью коаксиальных катетеров. Проведение сигмоидоскопии не показало уровень кровотечения, в связи с заполненностью просвета органа кровью. Выполнение эмболизации позволило остановить кровотечение во всех наблюдаемых случаях. Последующая ректороманоскопия подтвердила диагнозы у трех пациентов: солитарная язва прямой кишки, ятрогенная травматическая язва после ручного опорожнения и ректальное поражение

Дъелафуа. Другой случай был ангиографически обусловлен ангиодисплазией прямой кишки. Эмболизация является эффективной процедурой при опасном для жизни кровотечении из верхней геморроидальной артерии, когда эндоскопическое лечение не дает результатов и ее следует предпочесть ректосигмоидной резекции [161].

Исследование 2017г. в котором описаны результаты лечения 55 пациентов с острым кровотечением из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, 18 из которых выполнена эмболизация. На основании анализа, который включал характеристики пациентов, лабораторные и инструментальные методы исследования, локализацию кровотечения, методику выполнения эмболизации, успешность гемостаза, ранние послеоперационные осложнения и рецидив кровотечения, связанные с неудовлетворительным исходом процедуры, был сделан вывод. Эмболизация - это жизнеспособное, безопасное и эффективное средство управления первой линией для локализованного кровотечения из нижних отделов кишечника [162].

Таким образом, применение селективного введения химиопрепарата и одновременная эмболизация артерий при кровотечении позволит достичь следующих положительных эффектов:

1. - уменьшение объема опухоли;
2. - снижение интраоперационной кровопотери;
3. - повышение абластики вмешательства;
4. - экстренная остановка кровотечения при разрыве опухоли.

1.3 Место локорегиональной химиолучевой терапии в лечении пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки

По причине поздней диагностики ректального рака приобретает важность проблема терапии пациентов с локорегионарным распространением. Кроме имплантационных и rest-рецидивов в 70% случаев

наблюдается лимфогенная диссеминация опухоли, обуславливая местно-распространенные рецидивы после оперативного удаления опухоли [19, 69].

Ряд современных исследователей указывает, что при применении исключительно хирургического метода лечения РПК, показатель пятилетней выживаемости больных при II-й стадии варьирует в диапазоне от 60 до 75%, при III-й – от 35 до 40%, а удельный вес локальных рецидивов достигает 20–50% [20, 87]. По мнению отечественных онкологов [19, 60, 61], залогом достижения достаточной эффективности в лечении РПК является максимальное ослабление агрессивного роста опухоли в предоперационном периоде, что позволит минимизировать риск развития лимфогематогенной диссеминации.

Ключевым моментом, определяющим эффективность хирургического лечения в отдаленном послеоперационном периоде, признано сочетанное применение лучевой и химиотерапии, позволяющих единовременно воздействовать на опухолевый процесс и области его регионарного лимфогенного метастазирования, а также разрушать микрометастазы [123].

На сегодняшний день оптимальной профилактикой рецидивов рака прямой кишки является проведение неоадьювантной химиолучевой терапии.

Дооперационное применение курса химиолучевой терапии направлено на уменьшение опухоли в размере, уменьшению митотической активности опухолевых клеток, что значительно сокращает вероятность рецидивирования и имплантационного метастазирования [137]. Однако в ряде исследований показано, что данная методика обладает рядом недостатков, в частности, следствием применения химиолучевой терапии является отсрочка оперативного вмешательства до 4–8 недель, аугментация сроков репарации послеоперационной раны, интенсификация частоты несостоятельности швов колоректальных анастомозов, погрешность в стадировании опухоли [54]. Кроме того, сочетанное применение двух методов воздействия способствует усилению негативных эффектов лечения. В исследованиях Gastrointestinal Tumor Study Group и North Central Cancer

Treatment Group показано, что гастроинтестинальные осложнения наблюдались в 35–41%, гематологические осложнения III–IV степени – в 26–33% случаев, при этом у 2–4% больных развившиеся осложнения явились причиной летального исхода.

С целью ослабления выраженности негативных эффектов химиотерапии в литературе описаны способы – комбинация препаратов, фракционное введение, регионарное введение химиопрепарата [74].

По мнению ряда исследователей, повышению эффективности терапии пациентов с онкологическим процессом пищеварительной системы способствует сочетание оперативного вмешательства и регионарной периоперационной регионарной химиотерапии. При этом наиболее целесообразным является использование локальной химиотерапии, т.к. данный метод позволяет обеспечить более высокое содержание химиопрепарата непосредственно в очаге поражения [120, 145] и низкую системную токсичность [29].

В основе метода лежит непрерывное влияние цитостатического средства на первичный опухолевый очаг либо на микрометастазы и резидуальные микроочаги параллельно с циторедуктивной хирургией [18, 19]. В качестве способа комплексного лечения больных первичным операбельным РПК было предложено использовать интратректальное введения 5-фторурацила [13]. Основным преимуществом селективного воздействия над системным признана возможность достижения в опухоли высокого содержания лекарственного средства [170, 171]. Чем меньше системность воздействия на организм при химиолучевой терапии, тем выше ее эффективность и меньше токсичность. В последние годы широкое развитие получила эндоваскулярная хирургия. Появилась возможность доступа до сосудов кровоснабжающих внутренние органы, как с целью изучения особенностей кровоснабжения (ангиография), так и с лечебной целью – введение препаратов в артерии питающие орган. Это создает

предпосылки для рентгеноэндоваскулярных селективных воздействий в колопроктологии.

1.4 Анатомические предпосылки к эндоваскулярным вмешательствам при раке прямой кишки и их эффективность

Выявленные закономерности ангиогенеза опухолей позволяют составить план лечения с включением методов эмболизации, лучевой терапии, радиомодификации и указывают на необходимость дальнейшего изучения их возможностей при автономном и сочетанном применении.

Опухоль всегда начинает бурный рост там и тогда, где она непосредственно соприкасается с артериальным сосудом. Строение сосудистой сетки у сформированных злокачественных новообразований резко отличается от здоровых тканей [58, 135]. Развитие злокачественной опухоли в основном определяется ее ангиогенезом и характеризуется: синтезом веществ, повышающих проницаемость сосудистой стенки сосудов опухоли; недостаточным развитием лимфатической системы; задержкой темпов роста сосудов от массы новообразования; дефектом нервной координации стенки сосуда и др. [62, 92].

Морфологически и рентгенологически структура сосудистой системы опухоли характеризуется:

- ~ спорадическим распределением сосудов в ткани;
- ~ бессистемностью;
- ~ аблаутом зон стриктур и расширения сосудистой системы;
- ~ значительной протяженностью;
- ~ диспропорциональностью между лимитированным объемом приносящих артерий и богатой капиллярной сетью, венозных стволов.

Эти особенности структуры сосудистой системы опухоли обуславливают резкий рост устойчивости кровотоку и способствует развитию гипертрофии и склероза артериальных стенок.

По большей части первичные и метастатические опухоли характеризуются наличием огибающих приносящих артерий и отводящих вен по периферии узла без проникновения в их глубь, внутри капсулы от этих сосудов практически под прямым углом ответвляются протяженные капиллярные петли, формирующие между собой анастомозы. Данные ангиографического исследования подтвердили отсутствие сосудов внутри некротических тканевых участков базиса опухоли [38, 62].

Согласно предложенной типологизации Маннанова И.С. выделяют три варианта васкуляризация опухолей – гиповаскулярный, гипervasкулярный и аваскулярный [75]. Особенности депонирования контрастного вещества обусловлены вариантом васкуляризации. Продолжительность удержания водорастворимого контрастного вещества в здоровых тканях не превышает 3 секунд, при воспалительных реакциях достигает 16 секунд, а в ткани опухоли – 20 – 30 секунд. Исследования кровотока высокодифференцированных карцином показали, что извитые кровеносные сосуды обрамляют группы пластических раковых клеток извне без проникновения в их толщу [44].

В некоторых исследованиях показано, что низкодифференцированные первичные очаги экспериментальных животных и саркомы человека характеризуются диффузным разветвлением капилляров внутри неопластических клеток, радиально организовывающихся по окружности единичных сосудов. По мере отдаления от эндотелия капилляра падает и снабжение кислородом раковых клеток и, соответственно, способность их к пролиферации [115].

Характерной особенностью для большинства злокачественных новообразований является обильная периферическая васкуляризация, прилежащая к здоровым тканям, с преобладанием в этих отделах крупных магистральных сосудов и артериовенозных шунтов в сочетании с разреженной сетью сосудов синусоидного и капиллярного видов, локализованных в стержневых зонах опухоли. Вследствие этого, в опухоли

перманентно сохраняются жизнеспособные патологические клетки, недостижимые для противоопухолевых средств. Данный факт указывает на целесообразность синхронного применения лучевого лечения в совокупности с радиомодификаторами [19].

Исходя из вышесказанного следует, что разработка и внедрение методов системного воздействия на периферийную и остовую зоны опухоли остается актуальным вопросом современной онкологии. С учетом того факта, что множество сосудов по окружности очага опухолевого роста способствует имплантации контокоррентных патологических клеток в окружающие ткани, а также гематогенному и лимфогенному метастазированию, базовые усилия должны быть направлены непосредственно в эту зону.

Основное кровоснабжение прямой кишки осуществляется непарной верхней прямокишечной артерией, являющейся конечной ветвью нижней мезентериальной артерии после ответвления сигмовидных артерий, парными средними и нижними ректальными артериями. Также кровоснабжение прямой кишки происходит из нижней пузырной, непарной медиальной и парных латеральных крестцовых артерий, повышающие кровенаполнение органа через свои концевые ректальные отделы [70, 89]. При этом необходимо отметить, что ключевое артериальное поступление (до 90%) осуществляется посредством верхней и средней ректальных артерий. Грекса Э. с соавт. представили результаты единовременной эмболизации верхней ректальной и внутренних подвздошных артерий по обеим сторонам у пациентов с кровоточащим РПК. Авторами отмечено, что несмотря на тотальное исключение этих артерий из кровоснабжения, случаи некроза прямой кишки не регистрировались [37].

Достижение существенного эффекта от селективного введения химиопрепаратов возможно в условиях ослабления скорости объемного кровотока. Существуют различные методы влияния на скорость тканевого кровотока, наиболее целесообразным из которых признана окклюзия сосуда[125]. В настоящее время для эмболизации используется широкий

спектр препаратов и инструментария: металлические спирали, этиловый спирт, поливинилалкоголь, гемостатическая губка и иные химические агенты. Ослабление скорости кровотока и последующее развитие гипоксии обуславливают возникновение ацидоза и закисление ткани опухоли [115]. При таких условиях метронидазол способствует сенсibilизации гипоксически поврежденных клеток к воздействию ионизирующего излучения и обладает селективной токсичностью по отношению к ним. Максимальная выраженность этих эффектов наблюдается в условиях гипоксии.

В некоторых выполненных экспериментальных и клинических исследований выделены не только преимущества масляной химиоэмболизации артерии, но и значительный изъян: стабильность эмульсии на основе цитостатического препарата и липиодола сохраняется в опухоли не более 4-х часов. С целью пролонгации экспозиции цитостатика в опухоли рекомендовано применение микросфер в качестве эмболизанта артерии. Ранее использовались биорастворимые химиомикросферы, изготовленные из крахмала, содержащие определенную концентрацию цитостатического средства. Однако исходы этого вида химиэмболизации артерии указывали не подтвердили его эффективность. Наряду с этим возникали сложности в достижении лечебного эффекта, сцепленные со сложностями контроля синхронного инъектирования необходимой концентрации цитостатического средства и выполнения эмболизации печеночной артерии. В связи с чем в настоящее время данная методика не является актуальной [118, 146].

В последнее время эмболизация артерии вновь вызывает интерес. Современные вещества для эмболизации способны проникать глубоко в опухоль без выраженной агрегации и закрытия начальных отделов сосудистого русла. Насыщение микросфер препаратами для подавления роста опухоли выполняют непосредственного перед выполнением эмболизации. Устойчивость этой комбинации препаратов выше чем при

применении насыщенного цитостатиком липиодола: время воздействия цитостатика на опухоль значительно увеличивается. Эмболизации артерии насыщенными микросферами легко переносятся больными благодаря их размерам и физическим. Следует учитывать экономический фактор при применении современных эмболизационных препаратов [39, 148, 152].

Вопрос, выполнять ли тот или иной вид эмболизации артерии перед резекцией органа, пораженного опухолью, или нет, остается открытым.

1.5 Рентгенэндоваскулярные воздействия в колопроктологии

Проведение мероприятий по временной остановке кровотечения необходимо рассматривать как подготовительный этап к выполнению планового оперативного вмешательства с целью удаления опухоли. Трехлетняя выживаемость была выше после плановых, чем после экстренных, резекций 0,78 и 0,57 соответственно. Остановка кровотечения должна проводиться в многопрофильном скоромощном стационаре высококвалифицированным специалистом. Эндоскопия и артериальная эмболизация являются наиболее эффективными методами гемостаза с минимальным риском осложнений. У больных с кровотечением эндоскопия и эмболизация («мост к хирургии») являются альтернативой условно-радикальным операциям, так как позволяют снизить смертность [110].

В то время как эмболизация широко применяется при лечении желудочно-кишечных кровотечений, профилактическая эмболизация использовалась при кровотечениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта даже при отсутствии контрастной экстравазации, особенно гастродуоденальной артерии. Постоянные эмболические агенты, спирали и N-бутилцианоакрилат используются с разной степенью успеха. Обращает на себя внимание сообщение об использовании Гельфоама (временного эмболического агента) для достижения неполной деваскуляризации кишечника. Используя же спирали, можно достичь полной окклюзии

сосудов, тем самым исключая любые будущие вмешательства. Метод временной эмболизации у хирургических пациентов сопровождается высоким риском. Это первый встретившейся нами в зарубежной литературе опыт профилактической эмболизации верхней ректальной артерии для контроля дистального кровотечения из толстой кишки [164].

Транскатетерная артериальная эмболизация - безопасный и эффективный метод лечения колоректального артериального кровотечения с высоким техническим уровнем успешности 94%. Тем не менее, существует значительный риск повторного кровотечения у пациентов с ректальным кровотечением. Такой вывод был сформирован коллективом интервенционных радиологов из Южной Кореи после проведения 68 вмешательств по эмболизации нижних отделов ЖКТ при артериальных кровотечениях. Авторы сообщения использовали для эмболизации N-бутилцианоакрилат и желатиновую губку [147].

Таким образом, разработка эффективного метода гемостаза при остановке кровотечения у больных раком прямой кишки с минимальным риском осложнений является актуальной задачей колопроктологии.

Проведение ангиографии признано неотъемлемым компонентом комплексного обследования пациентов в большинстве случаев. Использование РЭВ технологий в онкопроктологии играет важную роль как в диагностике - для изучения строения нижней брыжеечной артерии (с целью планирования сфинктеросохраняющих и первично-восстановительных операций), так и в лечении комплексного сочетанного эндоваскулярного применения противоопухолевых препаратов, интенсивной предоперационной лучевой терапии и радиомодификаторов в комбинированном лечении больных РПК [42].

Несмотря на то, что накоплен значительный опыт применения ангиографии у пациентов с раком печени, легкого и почек, имеются лишь единичные публикации об использовании РЭВ при РПК.

Рентгеноэндоваскулярные методы лечения можно консолидировать в следующие группы:

- ~ эмболизация артерии
- ~ артериальная химиоинфузия
- ~ химиоэмболизация артерии

Эндоваскулярная окклюзия питающей артерии позволяет остановить или уменьшить вероятность кровотечения из опухоли, а также вызвать ишемическое повреждение опухоли [175]. Проведение локорегионарной химиотерапии, равно как и артериального окклюзирования, позволяет оказывать существенное влияние на опухоль при релятивной лимитированной травматизации здоровой ткани органа. В работе Жаринова Г.М. с соавторами указывалось, что максимально селективное введение катетера обеспечивает более выраженное противоопухолевое действие и ослабляет негативные эффекты воздействия на здоровую паренхиму органа [175]. В некоторых исследованиях [32, 33, 36] отмечалось, что непосредственное введение катетера непосредственно в артерию, питающую опухоль, способствует снижению системной токсичности препарата практически в два раза. В экспериментальной работе Конопляникова А.Г. с соавт. показано, что селективное внутриартериальное введение метронидазола (ЭАС) способствовало возрастанию содержания препарата в ткани свыше чем на 1000 мкг/кг [64].

Артериальная химиоинфузия формирует высокое содержание цитостатика в мишенных анатомических зонах. В свою очередь эффект пресистемного метаболизма способствует высокой экстракции цитостатического препарата в кровеносных сосудах опухоли. Степень экстрагирования 5-фтордезоксифуридина достигает 80%, 5-фтордезоксифуридина – 30%, доксорубицина – 45% и митомицина С – 20%. При этом введение препарата в общую печеночную артерию позволяет повысить концентрацию пирарубицина в печени в 7 раз, а флюороурацила – в 100-400 раз по сравнению с внутривенным введением. Параллельно происходит

снижение концентрации препарата в крови более чем в 2 раза, что обуславливает значительное ослабление системных токсических реакций. Результаты проводимого лечения детерминированы особенностями васкуляризации опухоли, фармакодинамики и длительности экспозиции лекарственного средства с клетками опухоли [76].

В настоящее время накоплен достаточный пул исследований о применении масляной эмболизации. Суть метода заключается в введении в артерию эмульсии из цитостатика и масляного контрастного препарата липоида с последующим окклюзированием органной артерии. В последующем введенная масляная химиоэмульсия дезагрегируется по микроциркуляторному руслу, из которого диффундирует в опухолевые и здоровые ткани мишенного органа. Интактные артерии посредством сокращения продвигают химиоэмульсию в клетки, из которых она достаточно быстро экскретируется макрофагальным звеном. При этом отсутствие мышечной стенки у патологически измененных опухолью сосудов обеспечивает длительную экспозицию в них масляной химиоэмульсии [35]. Возникает масляная химиоинфильтрация опухоли, и, как следствие, обеспечивается эффект пролонгации ее соприкосновения с высокой кумуляцией введенного эмболизанта. В свою очередь окклюзия артерии способствует интенсификации длительности соприкосновения клеток опухоли с масляной химиоэмульсией, что способствует усилению ее эффекта.

В статье А.В. Шелехова, В.В. Дворниченко, А.В. Мункуева (2017) показаны ближайшие результаты экстренного рентгенэндоваскулярного гемостаза у 16 пациентов с раком ректосигмоидного отдела толстой и прямой кишки, осложненного ректальным кровотечением и анемией. Эмболизацию выполняли мелкими частицами гемостатической губки до появления признаков сосудистого блока. По данным авторов, постэмболизационный синдром после выполнения эндоваскулярного вмешательства не наблюдался. При дальнейшем наблюдении пациентов и выполнении эндоскопических

исследований свидетельств кровотечения не было. Повторных кровотечений при выполнении лучевой терапии не определялось. Представленные выше данные свидетельствуют, что рентгенэндоваскулярные технологии являются эффективным методом остановки толстокишечного кровотечения обусловленного опухолью[111].

Ю. В. Авдосьев, В. В. Бойко, Д. А. Пилюгин (2015) приводят результаты эндоваскулярного лечения 26 больных с острым кишечным кровотечением из злокачественной опухоли прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки. Были применены различные методики эндоваскулярного гемостаза: рентгенэндоваскулярная окклюзия с введением различных эмболизационных материалов через верхнюю прямокишечную артерию, методика катетер-индуцированного ангиоспазма, комбинация внутриартериальной химиотерапии с внутриартериальной гемостатической терапией, процедура внутриартериальной химиоэмболизации. Данные, полученные в ходе исследования, показывают, что больным с продолжающимся кровотечением из злокачественной опухоли с целью остановки кровотечения и в качестве этапа предоперационной подготовки необходимо проводить различные методы эндоваскулярного катетерного гемостаза в зависимости от индивидуальной ангиоархитектоники сосудов, кровоснабжающих прямую кишку (ВАГТ, катетер-индуцированный ангиоспазм, редукцию артериального кровотока), что позволяет достичь стойкого гемостаза более чем в 90 % случаев [3].

Таким образом, базовыми задачами применения комбинированного лечения РПК в совокупности с эндоваскулярными технологиями являются:

- ~ удлинение сроков выживаемости больных и безрецидивного течения;
- ~ уточнение размеров и степени распространенности процесса, а также диагноза заболевания;
- ~ снижение вероятности развития локальных рецидивов;
- ~ селективность транспортировки эмболов, радиомодификаторов и иных алкипирующих антинеопластических препаратов;

- ~ лимитирование интраоперационной кровопотери;
- ~ интенсификация восприимчивости опухоли к различным вариантам предоперационной лучевой терапии;
- ~ усиление абластичности операции;
- ~ нивелирование кровотечения из распадающегося опухолевого процесса;
- ~ мониторинг потенциала превентивной реабилитации, возможности выполнения реконструктивно-восстановительного этапа оперативного вмешательства, его объема и специфики [47, 82, 85, 106].

В настоящее время имеются данные об эффективности применения метода масляной химиоэмболизации при злокачественных новообразованиях печени, поджелудочной железы, почек [8, 9, 34, 80]. Однако работы, посвященные возможностям применения эндоваскулярных технологий, а именно эмболизации артерий, питающих опухоль, при РПК фрагментарны и противоречивы. Как правило считается, что эмболизация нижней мезентериальной артерии зачастую обуславливает развитие некроза кишечника. Наряду с этим еще в 70-е годы Bookstein J.J. et al успешно выполнили первую эмболизацию нижней мезентериальной артерии посредством аутогустка (т.е.фактически искусственное тромбирование) при кровотечении кишечника. В последующие годы были выполнены одиночные вмешательства, при этом их эффективность достигала 80%, а в некоторых случаях – 96% [122]. Однако в работе Rosenkrantz H. et al. [169] указывалось, что в ряде случаев эмболизация приводит к инфаркту кишечника. Имеются сообщения о применении селективной окклюзии ветвей нижней мезентериальной артерии посредством имплантации спирали. Имеются данные о применении масляной химиоэмболизации прямокишечных артерий у пациентов с раком прямой кишки. В исследовании Алентьева С.А. доказано, что сочетанное применение сверхжидкого липиодола, обуславливающего преходящее ослабление кровотока и локальную ишемизацию и цитостатического средства способствуют росту кумуляции

последнего в ткани мишенного органа и интенсификации терапевтического эффекта [6].

Объем эмульсии химиопрепарата, липиодола и ультрависта определяется с учетом типологии структуры ректальных артерий. Несмотря на предоставленные данные о весьма эффективной эмболизации верхней прямокишечной артерии посредством применения твердых эмболов [27], их использование при эмболизации ветвей нижней мезентериальной артерии сопряжено с негативным исходом. По мнению большинства исследователей, применение метода масляной химиоэмболизации является более целесообразным. Имеющиеся литературные данные подтверждают, что метод эндоваскулярной химиоэмболизации при кровотечениях из нижних отделов желудочно-кишечного тракта является эффективным терапевтическим вмешательством с приемлемым риском. Однако, имеющиеся на сегодня исследования преимущественно посвящены изучению эффективности применения эмболизации при различных патологических состояниях, в частности, при кровотечениях, ангиодисплазии, дивертикулезе толстого кишечника, а также при опухолях различной локализации, преимущественно относятся к различным что не позволяет сделать каких-либо выводов относительно РПК [129].

Прогресс в эндоваскулярной хирургии способствовал разработке новых технологических устройств, модернизации эндоваскулярного инструмента и непосредственно эмболических агентов [36]. В работах М.С. Ольшанского с соавт. указывается, что эффективным методом в комбинированном лечении пациентов с РПК является эндоваскулярная процедура RAICHEL, позволяющая выполнить под местной анестезией посредством бедренного доступа катетеризацию всех основных артерий, кровоснабжающих прямую кишку. Авторами показано, что проведение процедуры RAICHEL позитивно влияет на статус брыжейки, лимфоузлы и стенку прямой кишки. Кроме того, установлено, что выполнение процедуры RAICHEL не приводит к отсрочке проведения хирургического этапа лечения и снижает риск прорастания

метастаз опухоли в иные органы в отличие от предоперационной неoadьювантной химиолучевой терапии (ПНХТ). Имеются данные, что проведение ПНХТ на 4–8 недель удлиняет подготовку к хирургическому этапу лечения и приводит к ухудшению репаративных процессов в послеоперационном периоде. По данным морфологического исследования установлено, что исходом применения эндоваскулярных технологий являются некротические инверсии в опухолевой ткани и умеренно выраженные признаки ишемизации прямой кишки. Опасения увеличения риска распространения и прорастания метастаз в печень, лимитирующее более частое применение этого метода лечения, не подтверждались. Правомочность данного тезиса опровергается результатами исследования, в котором сообщается, что в отдаленном послеоперационном периоде (более 4-х лет) метастазы отсутствовали у всех 100% пациентов, генерализованная 3-летняя выживаемость пациентов достигала 87,5%, а безрецидивная – 75% [78, 79].

В работах Захарченко А.А., 2009г, Воробьева Г.И. с соавт., Ольшанского М.С. с соавт. большое внимание уделяется особенностям ангиоархитектоники кровоснабжения прямой кишки и их влиянию на результат масляной эмболизации прямокишечных артерий. Риск ишемии кишечника находится в прямой зависимости от варианта регионального анатомического строения артерии. Показано, что пациенты с рассыпным вариантом строения артерий с недостаточностью коллатералей являются группой повышенного риска развития ишемизации кишечника в результате применения [26, 47].

Изучив особенности кровоснабжения прямой кишки по данным ангиографии ряд авторов пришли к заключению, что проведение неoadьювантной терапии целесообразно свести к интервенциям исключительно на левой средней прямокишечной артерии. Учитывая разнообразие вариантов анатомии этой артерии, её малым диаметром и незначительным вкладом в кровоснабжении опухоли и прямой кишки

катетеризация ее бывает затруднена [47, 70, 81]. Что создает предпосылки для более детального изучения вариантов анатомии прямокишечных артерий и методик их эмболизации.

Показаниями для проведения ангиографического исследования опухоли, независимо от ее локализации, являются: предоперационная оценка анатомических вариантов артериально-венозного русла органа, детализация уровня генерализации опухолевого процесса и статуса окружающих и тканей и органов [35, 36]. С момента первого сообщения об интраоперационной мезентерикографии и чрескожной катетеризационной ангиографии с целью диагностики кишечного кровотечения данный вид исследования прочно вошел в арсенал диагностических методов для ОКК, а именно, при неэффективности использования эндоскопии. К прямым признакам перманентного кровотечения относятся появление контрастного вещества вне сосудистого русла и в полости органа, интенсивная инфильтрация стенки кишки контрастным веществом; к косвенным - гиперваскуляризация сосудистого рисунка, симптом «лужиц», ускоренный венозный отток и др. В случае затруднений с визуализацией источника кровотечения, что может быть связано с временной остановкой кровотечения на момент ангиографии, многие авторы являются сторонниками проведения агрессивной (провокационной) фармакоангиографии с последующим проведением в случае выявления экстравазации контрастного вещества (источника кровотечения) эндоваскулярного гемостаза. Впервые Rosch J. et al. (1986) в своих исследованиях показали, что применение провокационной ангиографии с введением спазмолитиков, антикоагулянтов и фибринолитиков улучшило количество положительных результатов ангиографии с 32 до 65 % и уменьшило число отрицательных результатов с 27 до 16 %. Ангиографическое исследование позволяет максимально быстро выявить источник кровотечения, поскольку его проведение не может быть затруднено механическими препятствиями как в случае эндоскопических методик [3].

На III Уральском конгрессе хирургов (Екатеринбург, 2019) представлен случай успешной эмболизации у пациента 90 лет с раком прямой кишки с выполненной двухствольной сигмостомой с целью исключения пассажа по прямой кишке. Учитывая неэффективность проводимого лечения, была выполнена ангиография артерий, питающих прямую кишку, на которой визуализированы прямокишечные артерии и отмечался выраженный участок васкуляризации в области прямой кишки с участком экстравазата. С целью остановки кровотечения была выполнена эмболизация прямокишечных прямокишечных артерий при которой использовалась гемостатическая губка и 3% раствор вспененного этоксисклерола.

Применение РЭВ при РПК позволяет еще до операции изучить сосудистый бассейн НБА, определить тактику операции с учетом допустимости выполнения первичного реконструктивно-восстановительного вмешательства [71].

Таким образом, для совершенствования эндоваскулярных технологий и оценки их лечебно-диагностического потенциала нужны дополнительные знания о вариантах нормального и "паразитического" кровообращения новообразований [58, 59]. В отношении РПК эта проблема еще недостаточно изучена и от этого остается актуальной.

В заключение литературного обзора необходимо отметить следующее. На сегодняшний день проблема лечения РПК является сложной и до конца не решенной. Среди этой категории больных проблемными остаются пациенты с раком прямой кишки (преимущественно верхнеампулярным отделом), осложненным интенсивным кровотечением, анемией, нуждающиеся в срочной операции. В таких случаях возникают сложности в проведении неоадьювантной химиолучевой терапии. Вариантом хирургической тактики может быть использована эндоваскулярная эмболизация артерий опухоли прямой кишки для остановки кровотечения, и в дальнейшем выполнение радикальной операции в уже стабильном состоянии больного.

В свете изложенного выше, представляется актуальным исследование по разработке селективной эндоваскулярной эмболизации у больных раком прямой кишки, осложненным кровотечением, в эксперименте и внедрение его в практику. Для этого необходимо:

- ~ изучить особенности патоморфологических изменений кишечной стенки после эндоваскулярной эмболизации с использованием различных объемов эмболизата в эксперименте.
- ~ изучить объем циркуляторного артериального русла в зоне селективной катетеризации.
- ~ разработать математическую модель безопасной эмболизации артерий опухоли прямой кишки.
- ~ изучить эндоваскулярные варианты ангиоархитектоники нижней брыжеечной артерии и верхних прямокишечных артерий при раке прямой кишки.
- ~ оценить возможности гемостаза и безопасность дооперационной эндоваскулярной эмболизации при ректальных кровотечениях, обусловленных раком прямой кишки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа включает три взаимосвязанных раздела:

Экспериментальный

Клинический

Патоморфологический.

Обследование было проведено на базе хирургического отделения, отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения. Морфологические исследования выполнялись в патологоанатомическом отделении «ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону». Исследование проведено с 2011 г. по 2017 г. При проведении работы использовали следующие технические средства: ультразвуковой аппарат AIXPLORER «SuperSonic Imagine» (Japan), ангиографические установки Siemens Axiom Artis U и Philips Allura CV 20, эндоскопическая стойка Karl Storz.

2.1 Экспериментальная часть исследования

В экспериментальной части работы проводили изучение последствий дозированной эмболизации передней брыжеечной артерии. Изучение исходов эмболизации передней мезентериальной артерии было выполнено на стенке ободочной кишки животных.

Экспериментальное исследование выполнено на 24 свиньях женской особи породы крупная белая. Возраст животных составил 4 – 5 месяцев, масса – от 50 до 60 кг. Эти параметры признаны оптимальными при проведении эксперимента, целью которых является применение эндоваскулярных технологий вмешательств на желудочно-кишечном тракте. Базовые принципы содержания и ухода за экспериментальными животными соотносились с нормативами данными Приказа Министерства Российской Федерации №708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации», этическим принципам, предложенным

Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. И подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.).

Каждое животное содержалось в условиях индивидуального изолированного бокса.

У животных выделяли переднюю и заднюю мезентериальную артерии. Ветви передней мезентериальной артерии характеризовались магистрально-аркадным вариантом структуры, артерии тонкой кишки – пристеночной констелляцией. Прямая кишка получала кровоснабжение из внутренней подвздошной артерии.



Рисунок 2.1 – Экспериментальное животное в рентген операционной

Операции проводили в условиях рентген операционной и в патолого-анатомическом отделении «НУЗ ДКБ на станции Ростов Гл. ОАО РЖД» под общим наркозом в условиях искусственной вентиляции легких.

Перед проведением эксперимента (за 24 часа) животных взвешивали, выполняли оценку общего статуса здоровья с целью исключения

патологических нарушений, проводили термометрию. Лабораторное исследование включало общий анализ крови. В течение 12 часов до начала экспериментального исследования животных не кормили, потребление воды не лимитировали. С целью превенции потенциального формирования острых язв желудочно-кишечного тракта все животные получали ингибиторы протонной помпы – омепразол в дозе 20-40 мг, 1 раз в день. Для проведения предоперационной санитарно-гигиенической обработки (СГО) животных (помывка, бритье зоны доступа и обработка кожи моющими растворами), за 1-1,5 часа до оперативного вмешательства их вводили в медикаментозный сон с использованием ветеринарных препаратов ксилазина и золетила в комбинации с пропофолом. После вводного наркоза посредством ксилазина и золетила осуществляли катетеризацию вены на ухе. В качестве средства, поддерживающего медикаментозный сон, применяли в/в введение раствора пропофола в дозе 50-90 мг с интервалами 10-15 минут. После завершения СГО животных доставляли в патологоанатомическое отделение. Оперативное вмешательство выполняли в асептических условиях. С целью поддержания медикаментозного сна вводили раствор пропофола посредством инфузоматора в установленный венозный катетер со скоростью 0,25 – 0,5 мл на кг веса животного в час. Животное укладывали на операционный хирургический рентгенопрозрачный стол на спину и фиксировали. Во время операционного вмешательства осуществляли мониторинг основных жизненно важных функций животного. Была выполнена пункция и катетеризация бедренной артерии для последующего вмешательства.

После обработки операционного поля раствором Бетадина осуществляли селективную катетеризацию передней брыжеечной артерии катетерным трансартериальным доступом через бедренную артерию. Катетер вводили дистальной для эмболизации 2-3 аркады передней брыжеечной артерии.

Непосредственно вмешательство начинали с калибровки объема циркуляторного русла в зоне селективной установки катетера.

Рентгеноконтрастный раствор вводили инфузоматом со скоростью 3 мл в секунду до полного контрастирования сосудистого русла. Затем проводили покадровый анализ ангиограмм через каждые 0,2 секунды (рис. 3.1-3.4). На основании времени полного тугого заполнения артериального русла рассчитывался его объем.

Внутриартериальную эмболизацию передней брыжеечной артерии осуществляли раствором НераSphere 50 мг (50-100 мкм) разведенным в 10 мл физиологического раствора при скорости введения – 0,5 мл в секунду.

Животные были распределены в 4 экспериментальные группы (n=6 в каждой) исходя из величины вводимого в артерию эмболизата. В 1-й исследуемой группе эмболизацию проводили в объеме эмболизата 1/3 от вычисленного полного объема циркуляторного русла НБА, во 2-й группе – половиной объема, в 3-й группе до полного прекращения кровотока в эмболизированном русле по данным ангиографии полным рассчитанным объемом. Животным контрольной экспериментальной группы эндоваскулярно вводили раствор NaCl. Из экспериментального исследования животных выводили через 24 часа после выполнения эмболизации посредством передозировки наркотизирующих средств. Через 24 часа после оперативного вмешательства у животных проводили забор образца петли тонкого кишечника размером от 20 до 30 см для последующего гистологического анализа. После оперативного вмешательства животных возвращали в ветеринарную клинику на передержку.

Образцы фиксировались в 10% нейтральном формалине, проводили через арсенал спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин согласно стандартной методике. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологический и гистологический анализ фрагментов толстой кишки осуществляли согласно руководству по стандартизации гистологических и гистохимических методов исследования биопсийного материала (Саркисов Д.С. и соавт., 1996).

Экспериментальное исследование было одобрено комитетом по этической экспертизе исследований «ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону» (протокол № 17 от 07.02.14).

2.2. Клиническая характеристика больных

Клиническая часть исследования представляла собой проспективное когортное нерандомизированное исследование результатов лечения 24 пациентов с РПК, осложненным кровотечением, которые находились на лечении в «Хирургическом отделении» «ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону» с 2011-2017 г.г.

Критериями включения в исследование явились следующие:

- ~ аденокарцинома прямой кишки с локализацией в верхнеампулярном отделе прямой кишки, распространяющаяся до среднеампулярного отдела прямой кишки или ректосигмоидного перехода;
- ~ стадия $T_{3-4}N_xM_1$, осложненная прямокишечным кровотечением на момент поступления, неэффективность гемостатической терапии в течении 2 часов, снижение уровня гемоглобина ниже 92г\л.

Критериями невключения были:

- ~ наличие признаков кишечной непроходимости,
- ~ наличие иных злокачественных новообразований в анамнезе,
- ~ выраженный атеросклероз аорты,
- ~ коморбидные гематологические заболевания (тромбофилия),
- ~ заболевания кардио-васкулярной и дыхательной системы в стадии суб- и декомпенсации,
- ~ патология печени и мочевыделительной системы.

Критериями исключения пациентов из группы эмболизации были: наличие мощной коллатерали между правой ветвью верхней прямокишечной артерии и нижней сигмовидной артерией (по данным ангиографического исследования)

Ангиографическое исследование брюшного отдела аорты выполнено всем пациентам. Остановка кровотечения с использованием эндоваскулярных технологий проведена 20 пациентам с РПК.

Клиническая группа включала 24 пациента с РПК T3 и T4 стадии и отдаленными метастазами (согласно классификации TNM) (мужчины – 12 (50,0%), женщины – 12 (50%) в возрасте от 60 до 73 лет (средний возраст – $65,7 \pm 3,2$ лет). При поступлении на стационарное лечение у всех пациентов регистрировались симптомы кишечного кровотечения. В рамках комплексного обследования всем пациентам выполнено эндоскопическое исследование толстой кишки с морфологической верификацией опухоли, КТ органов брюшной полости и МРТ органов малого таза. Была установлена стадия ракового процесса. Определение стадии опухолевого процесса осуществляли согласно международной классификации злокачественных новообразований TNM (7-е издание).

Распределение пациентов с РПА в зависимости от классификации опухоли по TNM отражено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристика рака прямой кишки по системе TNM (7 редакция).

TNM	Абс., чел	Отн., %
T3N1a-bM1	12	50,0
T3N2aM1	10	41,7
T4N1a-cM1	2	8,3

На первом этапе оказания лечебной помощи была производили гемостатическую терапию в течении 2 часов.

При продолжающемся кровотечении принималось решение о проведении диагностической аортографии брюшного отдела аорты, для выявления источника кровотечения По данным выполненной аортографии выполнено исследование различных вариантов анатомии отхождения нижней

брыжеечной артерии и ее ветвей, ширина этих артерий, варианты кровоснабжения прямой кишки.

У пациентов с раком прямой кишки, после выполнения аортографии, брали согласие на проведение эндоваскулярной эмболизации. У 4 пациентов были выявлены противопоказания к эндоваскулярной эмболизации артерий из-за особенностей ангиоархитектоники: выраженное атеросклеротическое поражение с кальцинозом аорты в месте отхождения нижней брыжеечной артерии у 1 пациента, выраженное атеросклеротическое поражение нижней брыжеечной артерии с кальцинозом от устья у 1 пациента. У 2 пациентов регистрировался дополнительный сосуд, связывающий бассейн прямокишечной артерии с артериальной аркадой сигмовидной кишки, что связано с вероятностью нецелевой эмболизации сосудов здорового органа. Один пациент отказался от проведения эндоваскулярного вмешательства. У этих пациентов остановка кровотечения продолжала проводится консервативными мероприятиями. После остановки кровотечения с помощью консервативных мероприятий больные были направлены на дальнейшее комбинированное лечение.

Таким образом, 20 больным распространенным раком прямой кишки для остановки кровотечения была выполнена селективная эндоваскулярная эмболизация микросферами HepaSphere компании BioSphere Medical (Франция), насыщенными в растворе оксалиплатина - 10 мл из флакона официального раствора оксалиплатин 60мл -100 мг. Объем вводимого эмболизата определялся индивидуально в зависимости от объема артериального циркуляторного русла в зоне селективной установки катетера для эмболизации. Для этого по разработанному нами способу, учитывая скорость введения контраста, определяли объем циркуляторного артериального русла в зоне селективной катетеризации. Объем эмболизационного материала (микросферы HepaSphere, насыщенные в растворе оксалиплатина) рассчитывали как 1/3 от установленного ранее объема циркуляторного артериального русла в зоне селективной

катетеризации. Данный объем эмболизата позволял провести эффективную, но щадящую эмболизацию артерий, питающих опухоль прямой кишки.

Раствор оксалиплатина использовался нами в связи с исследованиями, в которых указывалось на то, что создание ишемии в ткани опухоли может способствовать прогрессии за счет гиперэкспрессии EGFR /VEGF.

Верхнеампулярная локализация рака прямой кишки среди 20 больных встречалась в 75,0% (n=15) и преобладала над среднеампулярной локализацией опухоли (25,0%, n=5).

После эндоваскулярной эмболизации пациентам было проведено специализированное комбинированное лечение. При выполнении хирургического этапа лечения у двух пациентов были получены опухолевые биоптаты для гистологических исследований.

2.3. Методика эмболизации

Эмболизация выполнялась на ангиографических установках Siemens Axiom Artis U и Philips Allura CV 20. Для сосудистого доступа использовали бедренные интродьюсеры 5-6Fr. Селективная катетеризация нижней брыжеечной и верхней прямокишечной артерии выполнялась катетером 4-5F. В качестве эмболов использовались микросферы NeraSphere фирмы Biosphere Medical, насыщенные в растворе оксалиплатина (10 мл из флакона официального раствора оксалиплатин 60 мл -100мг).

Объем вводимого эмболизата определялся по разработанному нами способу и составлял 1/3 от объема артериального циркуляторного русла в зоне селективной установки катетера для эмболизации.

После завершения эндоваскулярных интервенций проводили мониторинг состояния пациента на основании клинических и лабораторных данных. Оценивали выраженность болевого синдрома, симптомы интоксикации, наличие диспепсических явлений, лабораторные исследования охватывали общий анализ крови и исследование

биохимических показателей. Надежность гемостаза после выполнения эмболизации контролировали клинически и лабораторно, в динамике выполняли ректоскопию, обращали внимание на наличие гемостаза поверхностных некрозов опухоли, состояние слизистой прямой кишки в непосредственной близости от опухоли.

После проведения предоперационной подготовки все пациенты были направлены на специализированное комбинированное лечение РПК.

2.4 Патоморфологический этап

Морфологически сравнивали биопсийный материал опухоли, полученный при дооперационном обследовании пациента, после селективной эндоваскулярной эмболизации и после хирургического этапа лечения.

На макроскопическом этапе патоморфологического исследования изучали состояние мезоректальной фасции, осуществляли подсчет лимфоузлов брыжейки и мезоректума циркулярной границы. Рутинный гистологический анализ препарата проводили посредством световой микроскопии (увеличение в 100-400 раз). Изучали уровень дифференцировки опухолевых клеток, число очагов некроза в опухолевой ткани, интенсивность эмболизации сосудов опухоли, выраженность воспалительного ответа и ишемических инверсий ткани опухоли.

2.5. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка проводилась с использованием программы “STATISTICA 10” (StatSoft, USA). Все количественные данные проверялись на подчинение нормальному закону распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка (при $p > 0,05$ считалось, что выборка подчиняется нормальному закону распределения). По результату проверки было

установлено, что все количественные данные распределены согласно нормальному закону распределения.

Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического (M) и ошибки среднего арифметического (m). Категориальные (качественные) данные описывались в виде абсолютных значений (количество) и относительных значений (проценты, %).

Статистическую значимость различий между показателями для независимых выборок рассчитывали с использованием парного параметрического критерия t -Стьюдента. Для зависимых выборок проводили сравнительный анализ при помощи парного параметрического критерия Стьюдента (t), но уже для зависимых данных.

Корреляционную связь между признаками рассчитывали с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона (r).

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Связь между параметрами считалась не случайной при $p < 0,05$.

Разработка модели, описывающей нелинейную зависимость между патоморфологическими реакциями в бассейне брыжеечной артерии (ОП) после эмболизации и объемом эмболизата (x) была построена с помощью аппроксимации полученных результатов в трех группах экспериментальных животных методом нелинейных оценок.

ГЛАВА 3. ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ КРОВотоКА ОПУХОЛИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОГО РЕКТАЛЬНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Основываясь на данных современных исследований и собственных результатов исследования нами предложен научно обоснованный метод комбинированного лечения РПК, осложненного ректальным кровотечением. Перед вмешательством проводилось обследование, включающее общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, СОЭ); биохимическое исследование сыворотки крови (АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, общий белок, билирубин (общий и прямой), глюкоза); электролиты Na, Ca, K, Cl; коагулограмма (ПТИ, АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген); группа крови, резус фактор; HBS, HCV, RW; общеклинический осмотр, эндоскопическое исследование толстой кишки с морфологической верификацией опухоли, КТ органов брюшной полости и МРТ органов малого таза. Устанавливалась стадия ракового процесса.

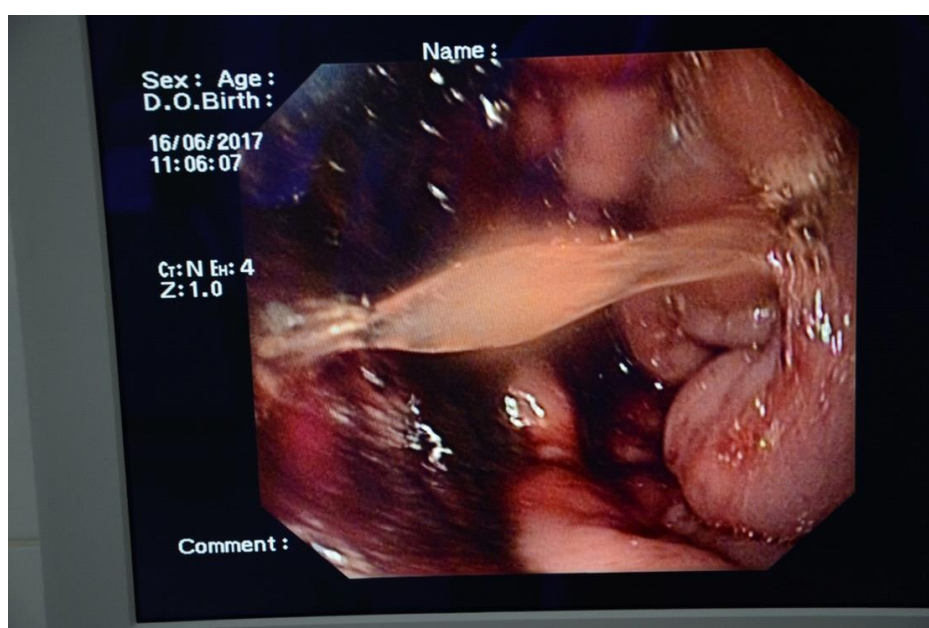


Рисунок 3.1 – Эндоскопия прямой кишки с признаками кровотечения

Далее после ангиографии выполнялась эмболизация на ангиографических установках Siemens Axiom Artis U и Philips Allura CV 20. Для сосудистого доступа использовали бедренные интродьюсеры фирмы Cordis 5-6Fr. Селективная катетеризация верхней прямокишечной артерии выполнялась катетером 4-5F. По ангиограмме оценивали характер кровоснабжения опухоли из верхней прямокишечной артерии. При этом оценивали преимущественно кровоснабжение одной из 3-х, иногда 4-х верхних прямокишечных артерий, являющихся основным источником кровоснабжения опухоли. Последнюю селективно катетеризировали, проводя ангиографический катетер максимально в дистальном направлении.

Непосредственно вмешательство начинали с калибровки объема циркуляторного русла в зоне селективной установки катетера. Рентгеноконтрастный раствор вводили инфузоматом со скоростью 3 мл в секунду до полного контрастирования сосудистого русла. Затем проводили покадровый анализ ангиограмм через каждые 0,2 секунды (рисунки 3.2-3.5).

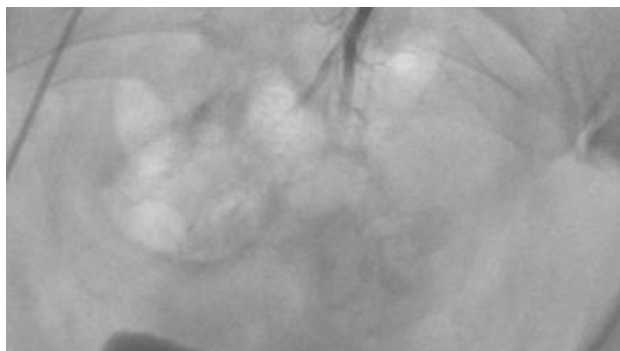


Рисунок 3.2 – Начало введения контрастного вещества в ВПА

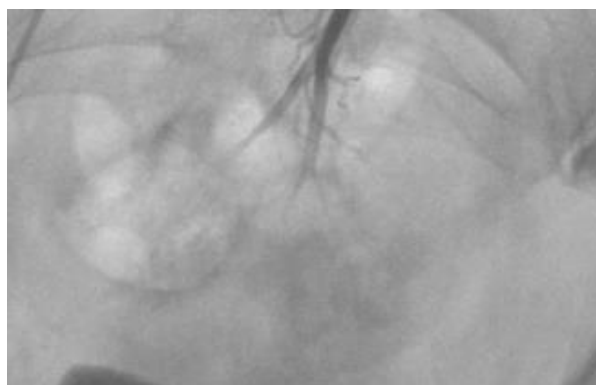


Рисунок 3.3 – Распространение контрастного вещества по сосудистой сети
ВПА (0,6 секунды)

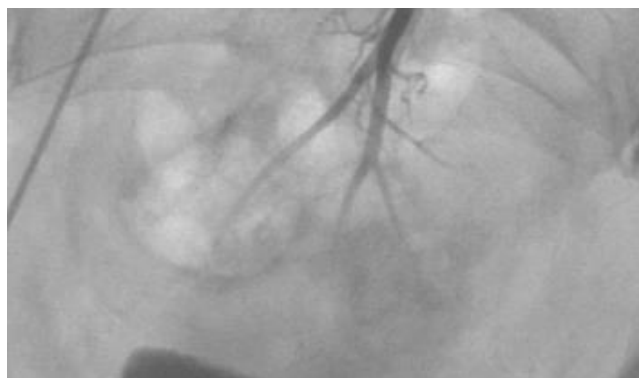


Рисунок 3.4 – Распространение контрастного вещества по сосудистой сети
ВПА (0,8 секунды)



Рисунок 3.5 – Распространение контрастного вещества по сосудистой сети
ВПА (1 секунда)

При этом обнаруживали кадр полного заполнения артериального русла, после чего вычисляли объем использованного контрастного вещества (рисунок 3.6).

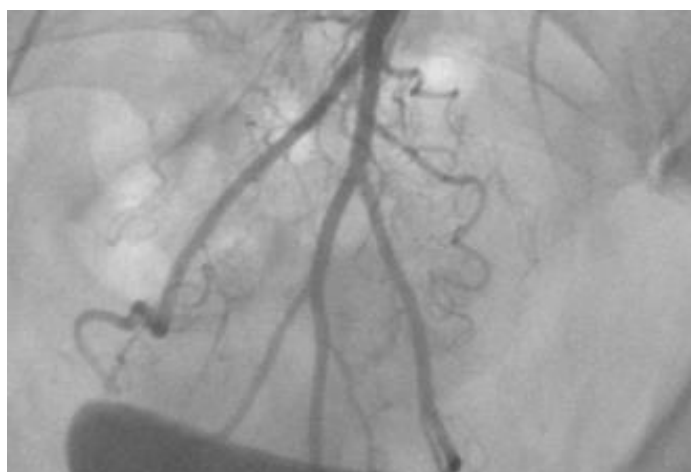


Рисунок 3.6 – Полное контрастирование сосудистого бассейна ВПА (1,4с)

Для последующей эмболизации артерии, питающей опухоль, объем вводимого эмболизата для обеспечения безопасной эмболизации составлял 1/3 от количества контрастного вещества, необходимого для полного заполнения исследуемого участка артерии, на основании экспериментальных данных.

В качестве эмболов использовались микросферы HeraSphere фирмы Biosphere Medical, насыщенные в растворе Оксалиплатина. Раствор эмболизата готовили разведением 5 мл раствора оксалиплатина (100 мг из флакона 60 мл) добавляли к 1 флакону эмболизационного материала HeraSphere и вводили 5 мл контрастного вещества. Приготовленную композицию вводили от руки со скоростью 0,5 мл в секунду в артерию, питающую опухоль, в рассчитанном ранее объеме для щадящего ограничения кровоснабжения.

Оксалиплатин относится к цитопластическим препаратам с алкирующим механизмом действия, относящимся к производным платины. В выполненных исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что оксалиплатин является активным по отношению к опухолям, устойчивых к цис-динаминдихлорплатину. Изучение фармакодинамики оксалиплатина позволило заключить, что, как и иные производные платины, контактирует с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) и посредством формирования интра- и межспиральных сшивок, угнетает ее синтез и последующую репликацию, тем самым обеспечивая противоопухолевый эффект. При этом отличительной чертой цитостатического действия оксалиплатина является его кратковременное (15 минутное) контактирование с ДНК [18]. В свою очередь угнетение синтеза ДНК сопровождается ингибированием синтеза и транскрипции рибонуклеиновой кислоты и мембранных белков.

Гепасферы (HeraSphere) – это эмболизационный материал с высокими абсорбционными возможностями. Они представляют собой точно калиброванные частицы сферической конфигурации из

суперабсорбированного полимера (САП), размеры которых варьируют от 50 до 200 мкм. САМ при взаимодействии с раствором цитостатика обуславливает абсорбцию последнего как на поверхности микросферы, так и по всему диаметру частиц, приводя к его четырехкратному увеличению.

В основе механизма насыщения гепасфер химиотерапевтическими препаратами лежат реакции ионных сольватаций между анионными частицы САП и катионными частицами лекарственного средства. Длительная (6-8 недель) абсорбция гепасферами химиотерапевтического препарата с дальнейшей постепенной их экскрецией в окружающую ткань обеспечивается специфической полимерной микроабсорбируемой структурой гепасферы.

Клинический пример 1.

Больной А., 67 лет, история болезни № 11536; обратился в приемное отделение скорой помощи с жалобами на продолжающееся ректальное кровотечение. Осмотрен дежурным хирургом, по cito проведен общий анализ крови: гемоглобин 53 г/л, эритроциты $2,3 \times 10^{12}/л$. Выполнена колоноскопия: обнаружено образование верхнеампулярного отдела прямой кишки с явлениями продолжающегося ректального кровотечения. Проведена срочная биопсия. По данным гистологического исследования: умеренно дифференцированная аденокарцинома №1106 Больной госпитализирован для дообследования и лечения в хирургическое отделение с предварительным диагнозом: образование прямой кишки Продолжающееся ректальное кровотечение, постгеморрагическая анемия 2 степени. Пациенту было выполнено МРТ-исследование органов малого таза. На полученных МРТ-изображениях визуализировалось образование прямой кишки на дистанции 13 см от входа в анальный канал и новообразование в верхнеампулярном отделе прямой кишки, циркулярно перекрывающее просвет кишечной трубки на 2/3. Была выполнено ФГДС, УЗИ, КТ органов брюшной полости – подозрение на метастазы печени, 4 образования от 2 до 4 см в диаметре, на МРТ малого таза увеличение лимфоузлов мезоректума, расстояние опухоли

до мезоректальной фасции около 1 мм, увеличение лимфоузлов левой obturatorной ямки.

В день поступления с целью остановки продолжающегося кровотечения и подготовки больного к дальнейшим этапам лечения была выполнена эндоваскулярная эмболизация концевой ветви верхнеампулярной артерии на 7 часов условного циферблата. Для осуществления эмболизации в условиях рентгенооперационной, на ангиографической установке Siemens Axiom Artis U, катетеризация бедренной артерии выполнялась по методу Сельдингера. Контроль при проведении катетера через аорту и нижнюю брыжеечную артерию осуществляли с использованием ангиографии. Дальнейшее дистальное продвижение катетера к верхней прямокишечной артерии также осуществляли под контролем ангиографии, при которой установлено, что кровоснабжение опухоли осуществляется преимущественно из верхней прямокишечной артерии на 7 часах. После этого к катетеру подключали инфузионную систему TERUMO TERUFUSION TE-171 (Japan) и проводили калибровку циркуляторного русла верхней прямокишечной артерии, который составил 3 мл. Затем готовили раствор для эмболизации – 5 мл раствора оксалиплатина (100 мг концентрата препарата развели в 60 мл воды для инъекций) добавляли к 1 флакону эмболизационного материала NeraSphere и вводили 5 мл контрастного вещества. После этого выполняли эмболизацию приготовленным препаратом NeraSphere в объеме 1.0 мл, согласно разработанного нами методу эмболизации. Введение от руки со скоростью 0,5мл в секунду (рисунок 3.7).



Рисунок 3.7 – Ангиографическая картина после проведения эмболизации

После завершения эмболизации и удаления катетера, проводился гемостаз артериального доступа, накладывалась давящая повязка. Далее проводили комплекс консервативных мероприятий, включающий гемотрансфузию эритроцитарной взвеси 400мл и свежезамороженной плазмы 500мл, коррекцию водно-электролитных расстройств. Клинически после эмболизации установили остановку ректального кровотечения.

После проведенного вмешательства течение гладкое, лабораторный контроль на 1-3 сутки после операции. Больной активизирован через 12 часов после вмешательства, разрешён приём жидкостей и пищи.

Лабораторно:

- на первые сутки после вмешательства уровень Hb 83 г/л, эритроциты - $2,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты 13×10^9 /л, СОЭ-24 мм/ч, общий белок – 58 г/л, АЛТ – 21 ед/л, АСТ – 24 ед/л, мочевины – 6,0 ммоль/л, креатинин – 95 мкм/л.

- на вторые сутки уровень Hb 93 г/л, эритроциты - $3,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты 12×10^9 /л, СОЭ – 26 мм/ч, общий белок - 63г/л, АЛТ – 24 ед/л, АСТ – 26 ед/л, мочевины – 5,4 ммоль/л, креатинин – 90 мкм/л.

- на третьи сутки Hb 95 г/л, эритроциты - $3,2 \times 10^{12}$ /л, умеренный лейкоцитоз - 12×10^9 /л без палочкоядерного сдвига, СОЭ – 26 мм/ч, общий белок – 64 г/л, АЛТ – 23 ед/л, АСТ – 26 ед/л, мочевины – 5,5ммоль/л, креатинин – 88 мкм/л.

На 3 сутки выполнена ректосигмоскопия: кровотечение не определяется, некроза опухоли и стенки кишки не выявлено.

Диагноз: умеренно дифференцированная аденокарцинома верхнеампулярного отдела прямой кишки T3NxM1.

Осложнения: ректальное кровотечение постгеморагическая анемия 2 ст. Эндоваскулярная эмболизация опухоли прямой кишки 11.02.2014г.

Больной направлен на дальнейшее комбинированное лечение.

Клинический пример 2.

Больная И., 73 года, история болезни № 14122, поступила в приемное отделение по скорой помощи с жалобами на кровотечение из прямой кишки. После осмотра дежурным хирургом, на cito выполнен общий анализ крови, по результатам которого установлено содержание гемоглобина в крови 62 г/л, эритроциты $2,7 \times 10^{12}/л$. При выполнении колоноскопии обнаружено образование прямой кишки с явлениями продолжающегося ректального кровотечения. Больная госпитализирована для дообследования и лечения в хирургическое отделение с предварительным диагнозом: образование прямой кишки, продолжающееся ректальное кровотечение, постгеморрагическая анемия 2 степени. Пациентке была выполнена ректороманоскопия с биопсией. Заключение: РПК; новообразование определяется в 10 см от анального отверстия в средне-ампулярном отделе, циркулярно перекрывающее просвет кишечной трубки на 1/3. Данные гистологического исследования позволили верифицировать высокодифференцированную аденокарциному.

Пациентке было выполнено МРТ-исследование органов малого таза. На полученных МРТ-изображениях визуализировалось новообразование прямой кишки в 14 см от входа в анальный канал и новообразование в верхнеампулярном отделе прямой кишки, циркулярно перекрывающее просвет кишечной трубки на 2/3, с инвазией в мезоректум, не прорастающее мезоректальную фасцию; увеличенные лимфатические узлы мезоректума.

В день поступления с целью остановки продолжающегося кровотечения и подготовки больного к дальнейшим этапам лечения была выполнена эндоваскулярная эмболизация концевой ветви верхнеампулярной артерии на 6 часов условного циферблата. В условиях рентгенооперационной на ангиографической установке Siemens Axiom Artis U, доступом по Сельдингеру осуществлялась катетеризация бедренной артерии. Контроль при проведении катетера через аорту и нижнюю брыжеечную артерию осуществляли с использованием ангиографии. Дальнейшее дистальное

продвижение катетера к верхней прямокишечной артерии также осуществляли под контролем ангиографии, при которой было установлено, что кровоснабжение опухоли осуществлялось преимущественно из верхней прямокишечной артерии на 6 часах. Для определения объема циркуляторного русла верхней прямокишечной артерии к катетеру подключали инфузомат TERUFUSION INFUSION PUMP TE-171 TERUMO (Япония). Учитывая объемную скорость введения контрастного вещества, было установлено, что объем русла составил 2,8 мл. Затем готовили раствор для эмболизации – 10 мл раствора оксалиплатина (100 мг концентрата препарата развели в 60 мл воды для инъекций) добавляли к 1 флакону эмболизационного материала NeraSphere и вводили 5 мл контрастного вещества. Затем выполняли эмболизацию приготовленным препаратом NeraSphere в объеме 0,9 мл, согласно разработанного нами методу расчета объема эмболизата. Удаляли катетер, накладывали давящую повязку. Далее проводили комплекс консервативных мероприятий, включающий гемотрансфузию эритроцитарной взвеси 400 мл и свежезамороженной плазмы 500 мл, коррекцию водно-электролитных расстройств.

Послеоперационное течение без осложнений, лабораторный контроль осуществляли на 1-3 сутки после операции.

Больная была активизирована через 12 часов после эндоваскулярного вмешательства с разрешением приёма жидкостей.

По итогам лабораторного исследования:

-на первые сутки после вмешательства: Hb 85 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}/л$, умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига лейкоцитов

-вторые сутки: Hb 92 г/л, эритроциты $3,3 \times 10^{12}/л$,

-третьи сутки: Hb 96 г/л, эритроциты $3,7 \times 10^{12}/л$, умеренный лейкоцитоз - $10 \times 10^9/л$.

То есть, наблюдалась благоприятная динамика содержания гемоглобина и эритроцитов в крови непосредственно в начальные сутки после эндоваскулярного вмешательства.

На 3 сутки выполнена ректосигмоскопия, в результате которой было выявлено, что кровотечение не определяется.

Диагноз: высоко дифференцированная аденокарцинома верхнеампулярного отдела прямой кишки T3NxM1

Осложнение: продолжающееся ректальное кровотечение, постгеморрагическая анемия 2 ст.

Эндоваскулярная эмболизация опухоли прямой кишки 17.05.2014г.

Больная направлена на дальнейшее комбинированного лечение.

Таким образом, преимуществом разработанного способа эмболизации артерии, питающей опухоль прямой кишки, является эффективная остановка ректального кровотечения с щадящим воздействием на стенку прямой кишки, не сопровождающимся некрозом опухоли и стенки кишки, отсутствием системной воспалительной реакцией на проведенную эндоваскулярную эмболизацию, сокращение длительности периода подготовки больного к началу специализированного комбинированного лечения.

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА ВЫПОЛНЕНИЯ ЭМБОЛИЗАЦИИ МИКРОСФЕРАМИ NEPASPHERE™ АРТЕРИЙ, КРОВΟΣНАБЖАЮЩИХ ПОЛЫЕ ОРГАНЫ, В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

На начальном этапе для достижения безопасного эффекта эмболизации необходимо определить объем артериального циркуляторного русла в зоне локализации эндоваскулярного катетера и использовать 1/3 объема эмболизата от вычисленного объема артериального русла. В результате полного прекращения кровотока наступают необратимые некробиотические процессы, которые могут вызвать некроз стенки кишки и другие осложнения. Эта гипотеза, имеющая только теоретическое обоснование, и явилась основой проведения эксперимента.

Общеизвестно, что выполнение эмболизации мезентериальной артерии взвесью гепасфер в стандартном разведении с типовой скоростью введения включает три стадии, имеющие свою специфику: 1-я стадия эмболизации характеризуется стойким рефлекторным ангиоспазмом сосудов мезентерия без признаков ослабления кровотока. В настоящем исследовании эти признаки по данным ангиографического исследования регистрировались в 1-й экспериментальной группе животных, т.е. при введении HeparSphere™ в переднюю мезентериальную артерию в количестве 1/3 от установленного объема циркуляторного артериального русла нижней мезентериальной артерии. Сосудистый ответ определен как стадия рефлекторного ангиоспазма. Для 2-й стадии эмболизации характерно развитие значительного ослабления кровотока в мезентериальной артерии. В настоящем исследовании эти признаки по данным ангиографического исследования регистрировались во 2-й экспериментальной группе животных, т.е. при введении HeparSphere™ в количестве 1/2 от установленного объема

циркуляторного артериального русла нижней мезентериальной артерии. Сосудистый ответ определен как стадия значительного ослабления кровотока. рефлекторного ангиоспазма. В настоящем исследовании установлено, что выполнение эмболизации в вышеназванном количестве инициирует более значительные патоморфологические изменения, а именно, тотальное заполнение HeparSphere ТМ единичных мелких артерий, сегментарный тромбоз артериол, компенсаторную ангиоэктазию артериол и венул, экстазию вен подслизистой основы кишечной стенки, существенный отек подслизистой основы относительно 1-й экспериментальной группы. 3-я стадия эмболизации характеризовалась тотальной остановкой кровотока и по данным ангиографического исследования регистрировались в 3-й экспериментальной группе животных, т.е. при введении HeparSphere ТМ в объеме 3-4 мл. Название сосудистой реакции - фаза полного прекращения кровотока. После полного прекращения кровотока происходят критические некробиотические изменения стенки кишечника.

В условиях эксперимента, из-за ограниченных возможностей ангиографического комплекса провести точную калибровку объема артериального русла в зоне стояния ангиографического катетера не удалось, что объясняло вышеописанную методику индивидуального подбора объема раствора эмболизата.

Результаты настоящего экспериментального исследования позволили заключить, что выполнение эмболизации сосудов у животных сопровождалось развитием стандартных патологических изменений в ближайших тканевых структурах. В частности, у животных по данным ангиографического исследования регистрировались признаки значительного ангиоспазма, микро- и макротромбозов эритроцитарно-тромбоцитарной взвесью, десквамацией эпителия, компенсаторной вазодилатацией, открытием артериально венозных шунтов. Указанные выше изменения являются типичными и не имеют различий с подобными при эмболиях иных локализаций.

В контрольной экспериментальной группе животных данные морфологического исследования свидетельствовали об отсутствии выраженных патоморфологических изменений в локальном сосудистом русле и кишечной стенке при выполнении эндоваскулярной катетеризации мезентериальных артерий.

В 1-й экспериментальной группе животных характерными признаками исхода эмболизации передней мезентериальной артерии в объеме 1/3 от вычисленного полного объёма циркуляторного русла нижней мезентериальной артерии эмболизата до достижения ангиоспазма (рисунок 4.1) без значительного ослабления кровотока по данным ангиографического исследования были: единичные мелкие артерии до 500 мкм в диаметре, содержащие микрослабжи гепасфер (рисунок 4.2).

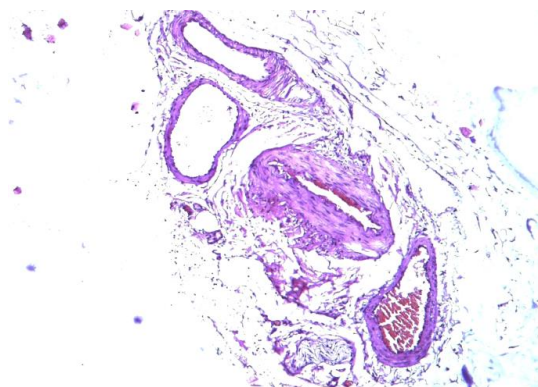


Рисунок 4.1 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством HeparSphere ТМ до ангиоспазма без лимитирования кровотока. Признаки артериолоспазма — признаки сладжа эритроцитов, десквамации эндотелия, отека. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

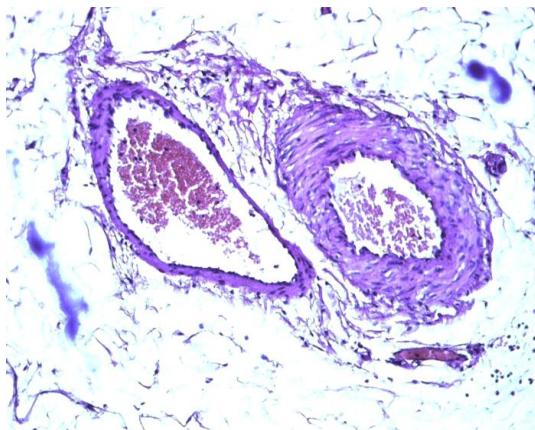


Рисунок 4.2 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством НераSphere ТМ до ангиоспазма без ограничения кровотока. Признаки отека и полнокровия сосудов мезентерия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

В микропрепаратах животных 1 группы последствия эмболизации без ограничения кровотока характеризовались фокальной десквамацией эпителиального слоя (рисунок 4.3) и умеренным отеком подслизистой основы (рисунок 4.4). Значительные фрагменты слизистой оболочки тонкой кишки не имели патологических изменений (рисунок 4.5).

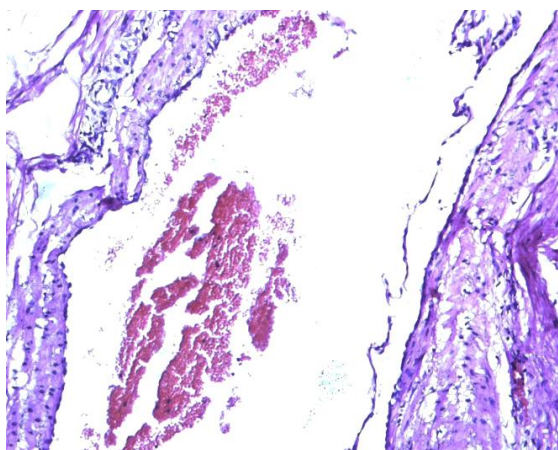


Рисунок 4.3 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством НераSphere ТМ до ангиоспазма без ограничения кровотока. Вена с десквамативным эндотелием, в просвете вен - эритроциты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х.

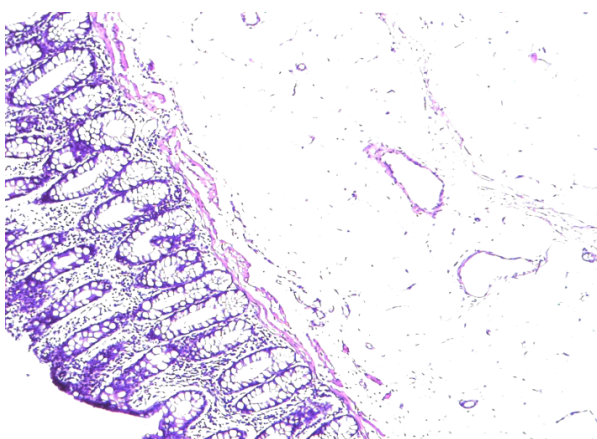


Рисунок 4.4 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством HeparSphere TM до ангиоспазма без ограничения кровотока. Признаки резкого отека подслизистой основы. Вены свободны, слизистая без изменений. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

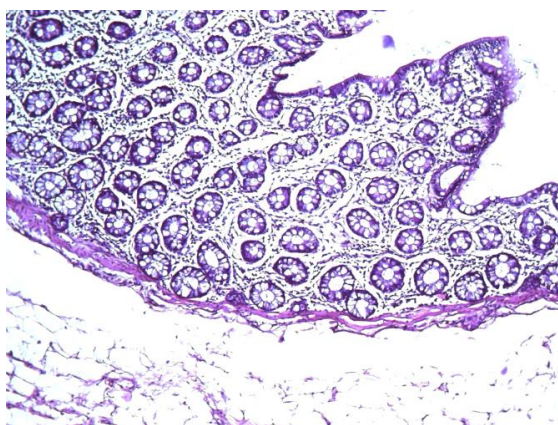


Рисунок 4.5 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством HeparSphere TM ангиоспазма без лимитирования кровотока. Слизистая без изменений. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

Во 2-й экспериментальной группе животных исходом эмболизации передней мезентериальной артерии в стенке тонкой кишки являлись следующие изменения: тотальное заполнение гепасферами дополнительных артерий кишечника диаметром 700-1000 мкм, (рисунок 4.6), тромбирование тромбоцитарно-эритроцитарными сгустками некоторых окружающих сосудов (рисунок 4.7).

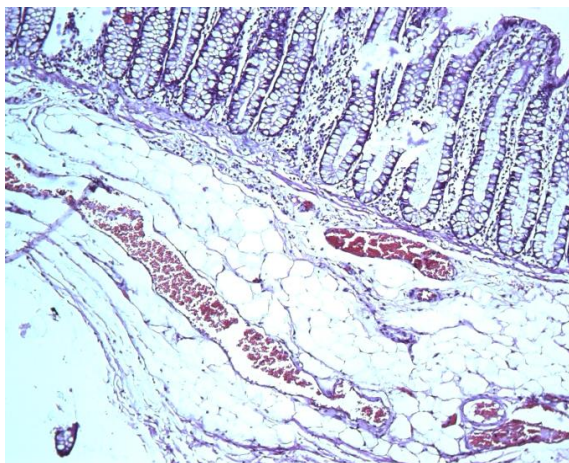


Рисунок 4.6 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней брыжеечной артерии у животных посредством HeparSphere TM в количестве 1/2 от установленного ранее объема циркуляторного артериального русла в зоне селективной катетеризации. Резкое полнокровие в венах, отек подслизистой основы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

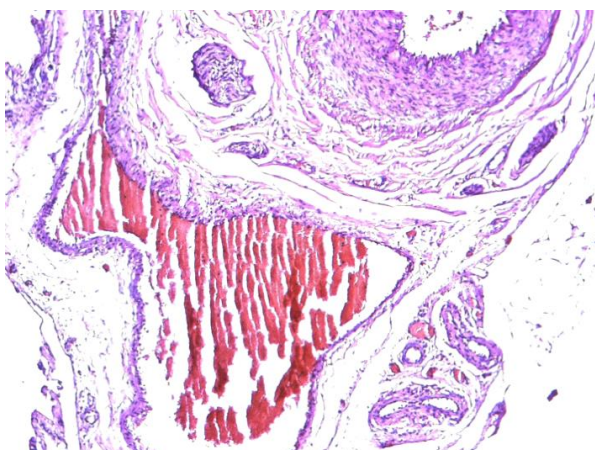


Рисунок 4.7 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством HeparSphere TM в количестве 1/2 от установленного ранее объема циркуляторного артериального русла в зоне селективной катетеризации. Признаки эктазии венулы со сладжем эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином.

Ув.200х

На рисунке 4.8 представлены признаки выраженной компенсаторной ангиоэктазии артериол и венул, на рисунке 4.9 представлены признаки эктазии капилляров подслизистой основы.

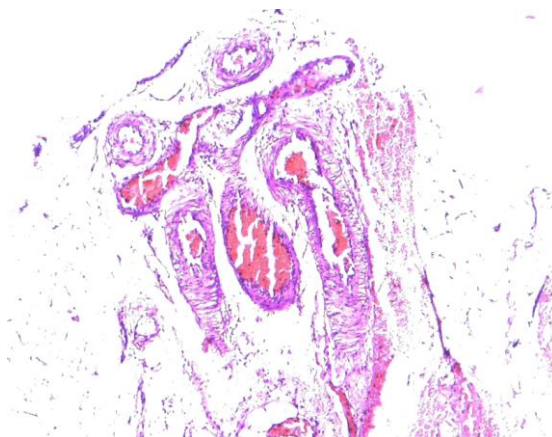


Рисунок 4.8 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством НераSphere ТМ в количестве $1/2$ от вычисленного полного объёма циркуляторного русла нижней мезентериальной артерии. Признаки ангиоматоза и резкого полнокровия, изредка сладж эритроцитов, геморрагии в мезентерии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

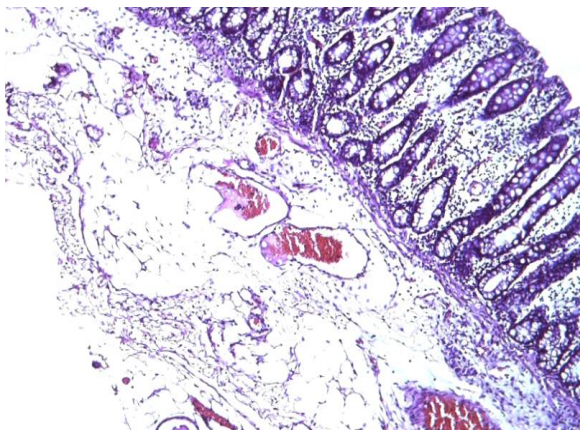


Рисунок 4.9 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством НераSphere ТМ в количестве $1/2$ от вычисленного полного объёма циркуляторного русла нижней мезентериальной артерии. Признаки эктазии венул подслизистой основы, полнокровия микроциркуляторного русла, отека. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

При выполнении эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством HeraSphere ТМ 1/2 объемом эмболизата от вычисленного объема артериального русла также регистрировались признаки десквамация покровного эпителия (рисунок 4.10) и отека подслизистой основы (рисунок 4.11).

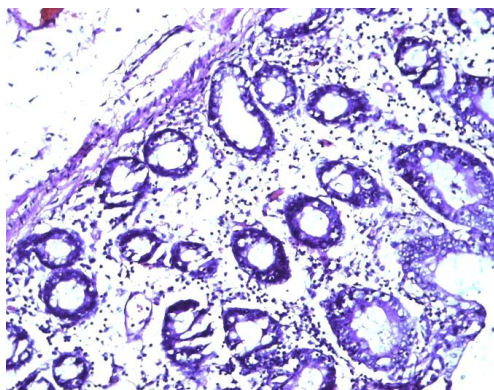


Рисунок 4.10 – Сосудисто-органные исходы последствия эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством HeraSphere ТМ в количестве 1/2 от вычисленного полного объёма циркуляторного русла нижней мезентериальной артерии. Признаки отека и десквамации покровного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

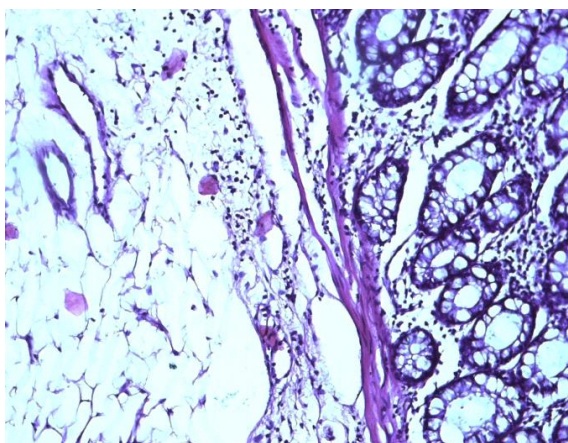


Рисунок 4.11 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством HeraSphere ТМ в количестве 1/2 от вычисленного полного объёма циркуляторного русла нижней мезентериальной артерии. Признаки отека подслизистой основы и слизистой, гиперплазии эндотелия микрососудов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

В 3-й экспериментальной группе животных исходом эмболизации передней мезентериальной артерии в стенке тонкой кишки до тотальной остановки кровотока по данным световой микроскопии являлись следующие изменения: тотальное заполнение гепасферами пристеночных артерий кишечника диаметров 700-1000 мкм (рисунок 4.12).

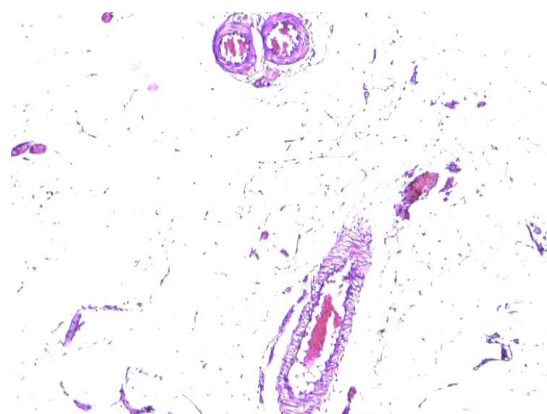


Рисунок 4.12 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством HeparSphere ТМ до полного прекращения кровотока. Мезентерий кишки. Признаки полнокровия артерий и венул, отека клетчатки. Окраска гематоксилином и эозином.

Ув.200х

Некоторые сосуды были тромбированы тромбоцитарно-эритроцитарными сгустками (рисунок 4.13), наблюдались признаки выраженного ангиоспазма (рисунок 4.14).

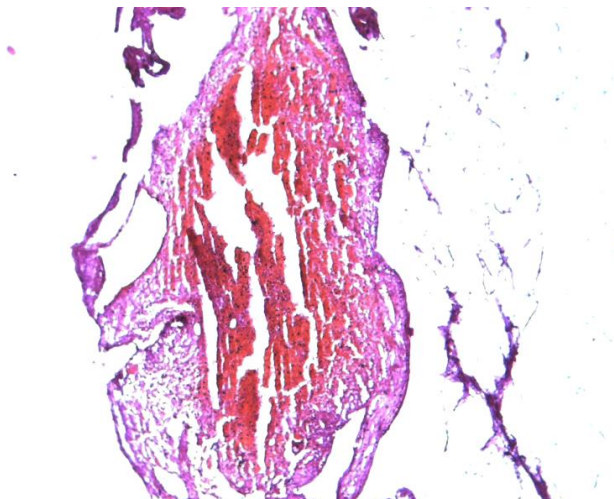


Рисунок 4.13 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством НераSphere ТМ до тотального прекращения кровотока. Мезентерий кишки. Признаки резкого полнокровия венул с формированием пристеночных тромбов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

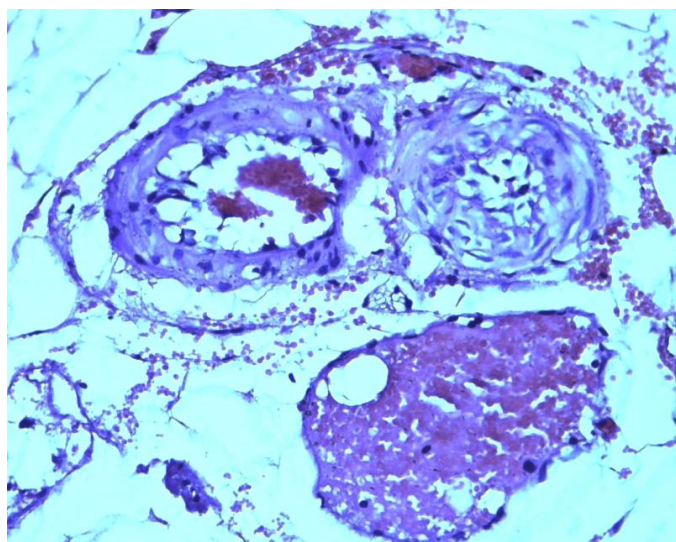


Рисунок 4.14 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством НераSphere ТМ до тотального прекращения кровотока. Признаки артериоспазма, геморрагии в мезентерии, феномен сладжа эритроцитов в венуле. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

В стенке тонкой кишки регистрировался выраженный отек подслизистой основы, эктазия и гиперемия сосудов, интрапросветные сладжи эритроцитов (рисунок 4.15). При этом наряду с выраженным отеком слизистой оболочки кишки наблюдались признаки лимфоангиоэктазии (рисунок 4.16).

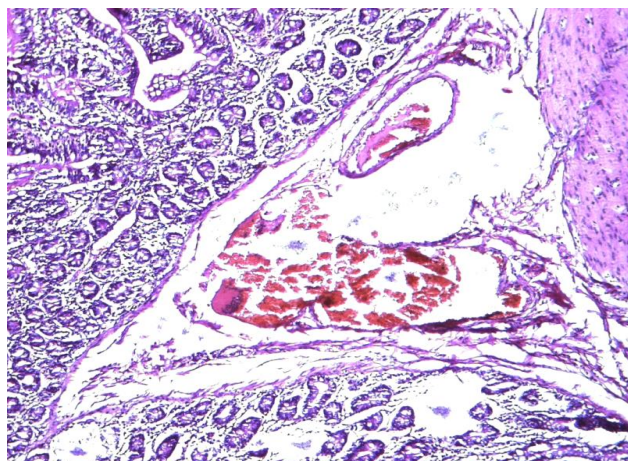


Рисунок 4.15 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством НераSphere ТМ до тотального прекращения кровотока. Очаговый отек подслизистого слоя, эктазия и полнокровие, сладж эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

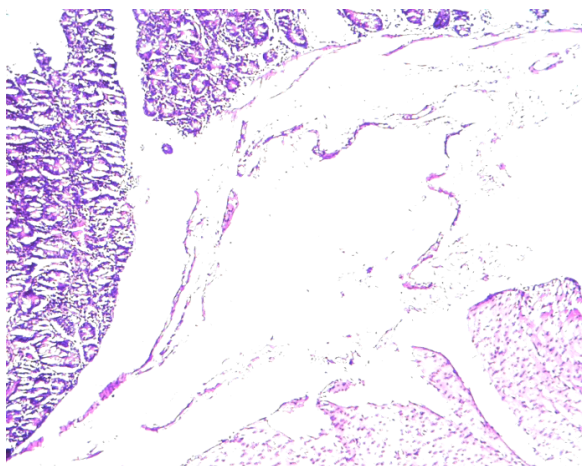


Рисунок 4.16 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством НераSphere ТМ до тотального прекращения кровотока. Признаки резкого отека слизистой и лимфагiaoэктазии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

Отек подслизистой основы был сопряжен с начинающейся нейтрофильной инфильтрацией (рисунки 4.17-4.18).

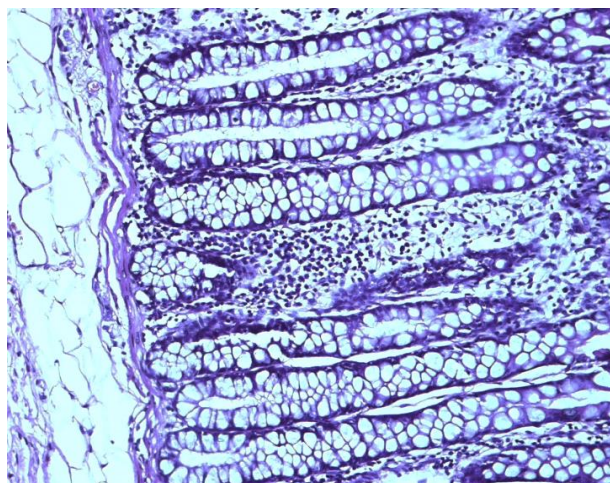


Рисунок 4.17 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством НераSphere ТМ до тотального прекращения кровотока. Признаки отека подслизистой основы с

бедной нейтрофильно инфильтрацией в слизистой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

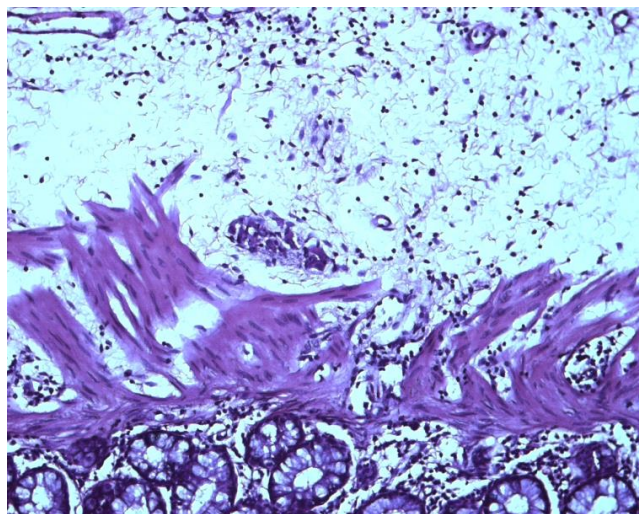


Рисунок 4.18 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством HeraSphere ТМ до тотального прекращения кровотока. Признаки отека подслизистой основы с фокальной лимфоцитарной инфильтрации базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

На рисунках 4.19 и 4.20 представлены препараты с признаками бедной десквамации слизистой кишечника (рисунки 4.19 и 4.20).

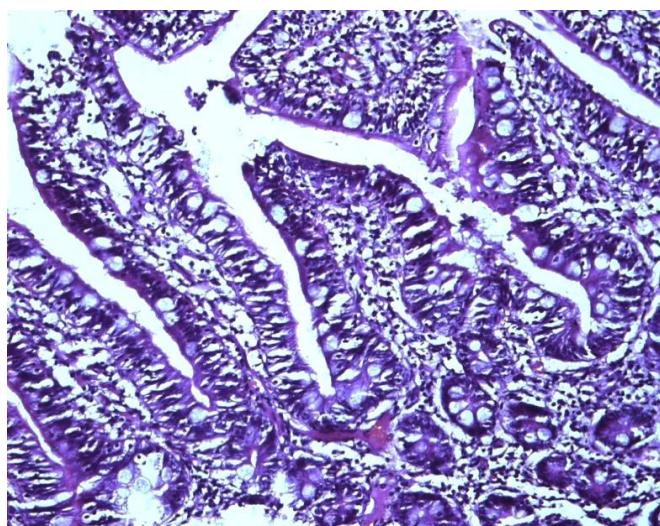


Рисунок 4.19 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством HeraSphere ТМ до тотального прекращения кровотока. Признаки десквамации покровного

эпителия и инфильтрация слизистой лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

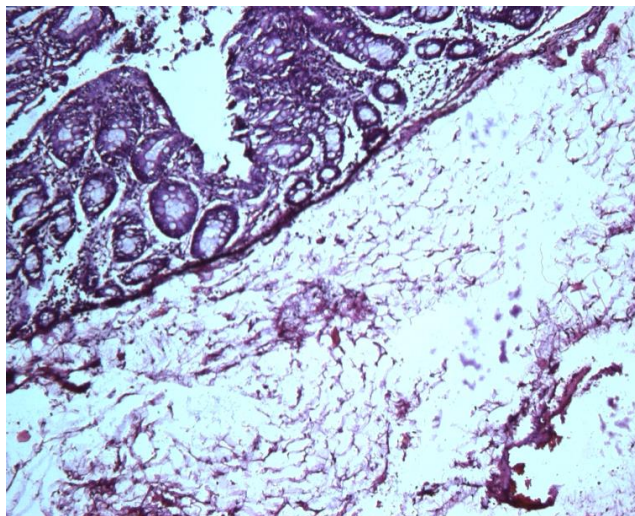


Рисунок 4.20 – Сосудисто-органные исходы эмболизации передней мезентериальной артерии у животных посредством HераSphere ТМ до тотального прекращения кровотока. Признаки резкого отека подслизистой основы и десквамации покровного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200х

В 4-й контрольной экспериментальной группе животных выполнялось внутриартериальное введение физиологического раствора в переднюю мезентериальную артерию, после введения раствора патоморфологических реакций характерных для эмболизации не регистрировалось.

Количество требуемого эмболизата для достижения необходимой стадии эмболизации прямо сопряжено с объемом эмболизированного кровотока. Результаты выполненного нами экспериментального исследования свидетельствуют, что проведение эмболизации сосудов сопровождается развитием стандартных патологических изменений в ближайших тканевых структурах. Характерными были признаки значительного ангиоспазма, микро- и макротромбозов эритроцитарно-тромбоцитарной взвесью, десквамацией эпителия, компенсаторной вазодилатацией, открытием артериально венозных шунтов. Указанные выше изменения являются типичными и не имеют различий с подобными при эмболиях иных локализаций.

Морфологическое исследование проводимое в экспериментальной контрольной группе показало, что выполнение эндоваскулярных манипуляций в мезентериальных артериях не приводило к патоморфологическим изменениям характерным для эмболизации сосудистого русла.

Внутриартериальное введение HeraSphere ТМ до полной окклюзии просвета сосуда вызывает каскад острых патоморфологических реакций в стенке кишечника и проявляется необратимыми некробиотическими изменениями: массивная закупорка гепасферами пристеночных кишечных артерий диаметром 700-1000 мкм, тотальный ангиоспазм всего сосудистого русла эмболизации, тромбоз артериол, тотальная декомпенсация кровотока и значительными трансформациями кишечной стенки (отек стенки кишки и отслойка энтероцитов).

По данным морфологического исследования, введение HeraSphere ТМ в количестве $1/2$ (2-2,5мл) от вычисленного объема артериального русла приводит к значительному ангиоспазму и не вызывает декомпенсированные изменения. Наблюдаются единичные артериолы, просвет которых сплошь заполнен гепасферами, сегментарный тромбоз артериол, значительная компенсаторная ангиоэктазия сосудов артериолярного и веноулярного типа, эктазия вен в подслизистой основе кишечной стенки, отек подслизистой основы стенки кишки (менее выраженный относительно 3 экспериментальной группы животных).

По данным морфологического исследования, эмболизация в 1-й экспериментальной группе животных в количестве $1/3$ (1-1,5мл) от вычисленного объема артериального русла, достаточно для достижения стойкого ангиоспазма и несущественного ослабления кровотока в эмболизированном кровеносном русле не вызвала морфологических изменений в стенке кишечника. Признаки артериальных тромбов в артериолах и инверсий в стенке кишечника отсутствовали.

Выполненное экспериментальное исследование, позволило изучить результаты эмболизации полых органов экспериментальных животных микросферами НераSphere™ и обнаружить ряд особенностей. В частности, при расчете необходимого количества вводимого эмболизата целесообразно учитывать объем циркуляторного русла. При этом наблюдалось следующее соотношение: введение эмболизата в объеме $1/3$ объема циркуляторного русла – стойкий ангиоспазм сосудов брыжейки (1 фаза эмболизации); при введении эмболизата в объеме $1/2$ объема циркуляторного русла – значительное ограничение кровотока в мезентериальной артерии и значимые патоморфологические изменения (2 фаза эмболизации); при введении эмболизата в объеме соответствующем циркуляторному руслу (3 фаза эмболизации) - полное прекращение кровотока.

Нами была разработана математическая модель, описывающая нелинейную зависимость между патоморфологическими реакциями в бассейне брыжеечной артерии (ОП) после эмболизации и объемом эмболизата (x). Модель была построена с помощью аппроксимации полученных результатов в трех группах экспериментальных животных методом нелинейных оценок (рисунок 4.21).

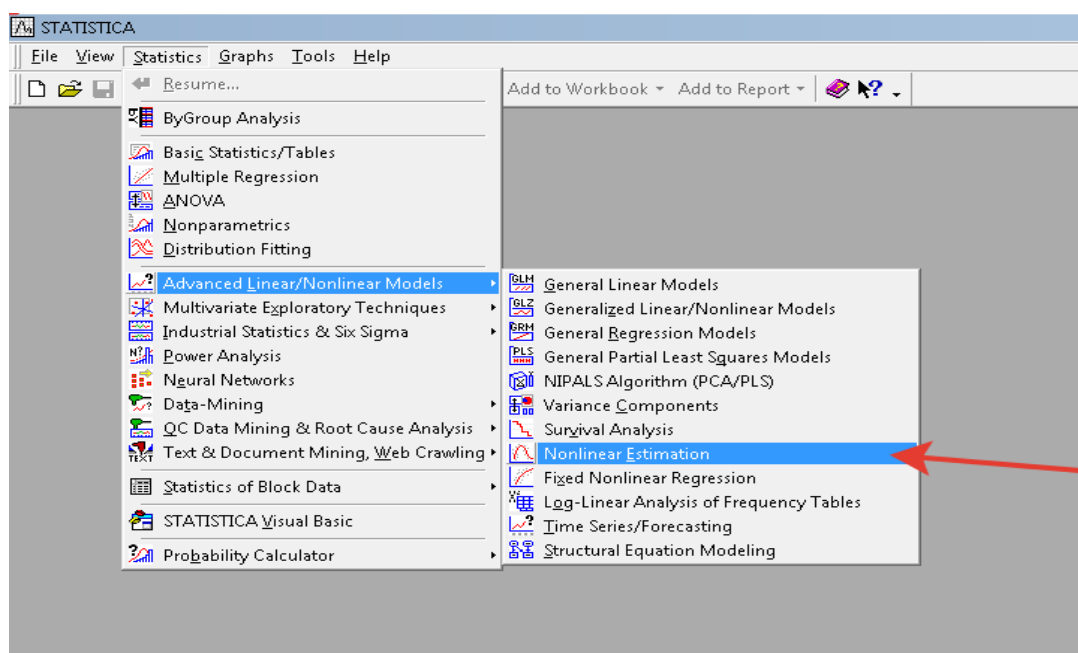


Рисунок 4.21 – Используемый метод нелинейных оценок в программе Statistica для определения математического выражения зависимости

Полученное математическое выражение имело вид, представленный в формуле 4.1.

$$\text{ОП} = \exp(0,77 - 0,298 \cdot x) - 0,71, \quad (4.1)$$

Где

ОП – относительный показатель, равный кратности патоморфологических изменений в стенке кишечника

X – объем вводимого эмболизата в мл.

Иллюстративно модель представлена на графике рисунка 4.22.

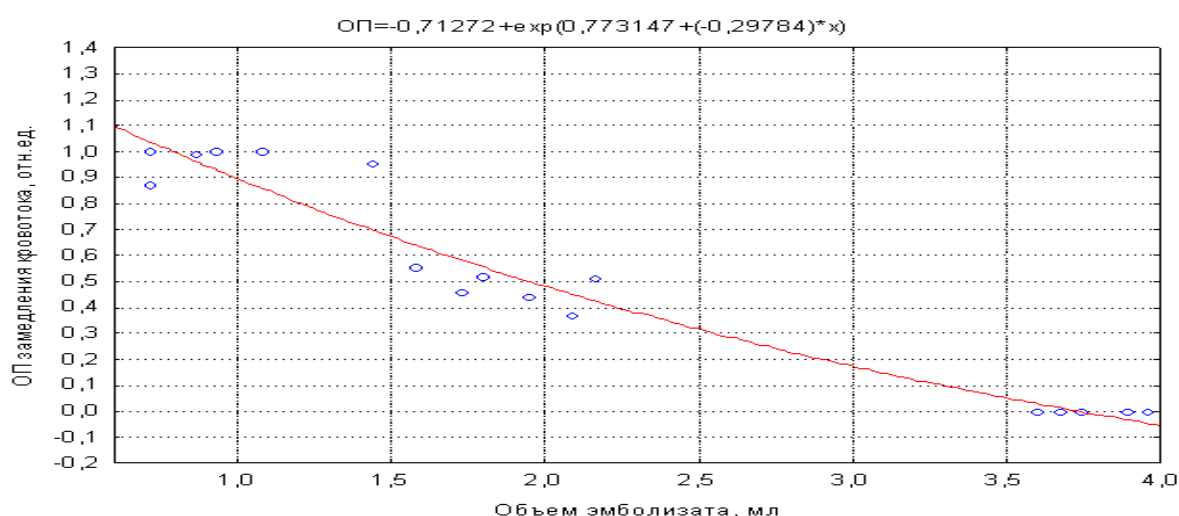


Рисунок 4.22 – Логарифмическая зависимость между объемом эмболизата и относительным показателем патоморфологических реакций

На графике кружками отражены значения объема вводимого эмболизата в первых трех группах животных и выраженность патоморфологических реакций в относительных единицах. Сплошной линией представлена линия аппроксимации, описывающая зависимость. Кратность 1,0 соответствовала отсутствию выраженных патоморфологических изменений стенки кишечника в 1 группе животных. Кратность 0,5 соответствовала выраженным патоморфологическим изменениям в стенке кишечника (2 группа) и нулевое значение показателя соответствовало некрозу кишечника, что наблюдалось в 3 группе.

В 1 группе при ОП=1, $x=1,17$ мл: $0=1,1-1,5\lg(x)$ $x_1=0,8$ мл

Во 2 группе при ОП=0,5, $x=2,51$ мл: $0,5=1,1-1,5\lg(x)$ $x_2=1,9$ мл

В 3 группе при ОП=0, $x=3,74$ мл: $0=1,1-1,5\lg(x)$ $x_3=3,4$ мл

Следовательно, для стойкого ангиоспазма необходим объем эмболизата, равный $1/3$ от объема эмболизирующего вещества, используемого для полного прекращения кровотока: $x_1/x_3=1,17/3,74=0,31$ или $1/3$.

Сопоставление эмпирических и теоретически рассчитываемых показателей не выявило достоверного различия показателей, следовательно, математическая модель была статистически значима ($p<0,001$).

Таким образом, в результате эксперимента выявлено, что эмболизация сосудистого русла кишки характеризуется развитием стандартных патологических изменений в прилежащих тканевых структурах, а именно, выраженным ангиоспазмом, микро- и макротромбозами эритроцитарно-тромбоцитарной взвесью, десквамацией эпителиальных клеток, компенсаторной вазодилатацией, раскрытием артериально венозных шунтов.

При эндоваскулярном введении HeraSphere TM в мезентериальную артерию до достижения тотального прекращения кровотока наблюдались острые патоморфологические изменения в стенке и кровеносном русле кишки. При наличии стойкого ангиоспазма или ослабления кровотока имели место компенсаторные реакции со стороны тканевых структур.

Таким образом, для ишемизации (эмболизации) ткани опухоли в ходе эндоваскулярного вмешательства необходимо вводить препарат в объеме $1/3$ от вычисленного полного объема циркуляторного русла НБА. Этого воздействия достаточно для возникновения стойкого ангиоспазма стенки сосудов прямой кишки, а количество необходимого эмболизата зависит от объема циркуляторно русла в зоне эмболизации и выбирается индивидуально с учетом данных ангиографии.

ГЛАВА 5. АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АРХИТЕКТониКИ ВЕТВЕЙ НИЖНЕЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОЙ АРТЕРИИ

5.1 Специфика эндоваскулярной ангиоархитектоники ветвей мезентериальной артерии

На первом этапе РЭЛ с целью изучения компенсаторных ресурсов артериального русла левой части ободочной кишки производилась ангиография нижней брыжеечной артерии.

В нашем исследовании в ходе контрастирования устья нижней мезентериальной артерии 24 пациентов с РПК установлены колебания диаметра артерии от 3 до 4,5 см. При этом у 12 (50,0%) диаметр нижней мезентериальной артерии составил 4 мм. Длина нижней мезентериальной артерии находилась в диапазоне от 97 мм до 167 мм (в среднем составляла $125,4 \pm 3,6$ мм).

5.2 Специфика анатомических вариантов левой толстокишечной артерии

Расстояние между ответвлением левой толстокишечной артерии и устьем нижней мезентериальной артерии находится в диапазоне от 2 до 5 см (в среднем $3,3 \pm 0,3$ см) (рисунок 5.1). Выделены 2 варианта ее ответвления: ранний (рисунок 5.1А) и поздний (рисунок 5.1 Б).



А

Б

Рисунок 5.1 – Варианты отхождения левой толстокишечной артерии от нижней мезентериальной артерии: ранний (А) и поздний (Б)

В клиническом аспекте первая ветвь, ответвленная от нижней мезентериальной артерии является ключевым анатомическим ориентиром для мониторинга объема парааортальной лимфаденэктомии, преимущественно при применении лапароскопических технологий оперативного вмешательства. Данную артерию необходимо сохранять при выполнении низких сфинктеросохраняющих операций.

Нами выделены 3 анатомических варианта ответвления левых толстокишечных сосудов (рисунки 5.2-5.4):

1 вариант – ответвление от нижней мезентериальной артерии только левой толстокишечной артерии (рисунок 5.2). Частота распространения данного варианта среди пациентов настоящего исследования составила 4 (16,0%).



Рисунок 5.2 – Первый вариант ответвления левой толстокишечной артерии от нижней мезентериальной артерии

2 вариант – одновременное ответвление 1-й восходящей ветви нижней мезентериальной артерии и левой толстокишечной артерии от нижней мезентериальной артерии (рисунок 5.3). Частота распространения данного варианта строения среди пациентов настоящего исследования составила 19 (76,0%). Регистрация данного варианта строения имеет существенную практическое значение. Данный факт объясняется тем, что восходящая ветвь нижней мезентериальной артерии сопровождает нижнюю мезентериальную вену, лигирование которой при наличии онкологического процесса выполняют высоко у тела поджелудочковой железы, вблизи ее конъюгации с линейной веной, которая может тесно прилегать к стволу нижней мезентериальной вены. Несмотря на то, что результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что диаметр восходящей ветви нижней мезентериальной вены не выходит за рамки 2-3 мм, ее лигирование совместно с веной может вызвать существенный дефицит в кровоснабжении средней и дистальной части сигмовидной кишки, которая используется для низведения.

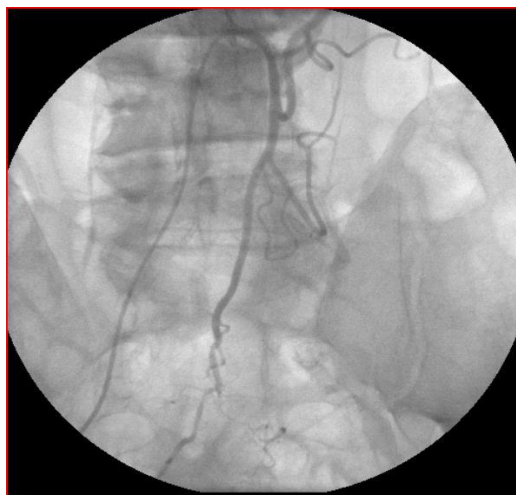


Рисунок 5.3 – Второй вариант ответвления левой толстокишечной артерии от нижней мезентериальной артерии

3 вариант (рассыпной) – одновременное ответвление трех ветвей левой толстокишечной артерии от нижней мезентериальной артерии (рисунок 5.4). Частота распространения данного варианта строения среди пациентов настоящего исследования составила 2 (10,0%).

Ветви левой толстокишечной артерии характеризовались наличием множества коллатеральных связей между собой и посредством извилистой брыжеечной артерии (рисунок 5.4). Третий вариант отхождения левой толстокишечной артерии от нижней мезентериальной позволяет является наиболее безопасным для выполнения параллельной перевязки восходящей ветви нижней мезентериальной артерии и нижней мезентериальной вены.

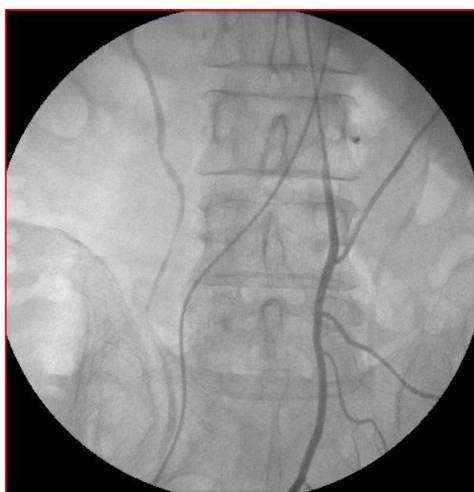


Рисунок 5.4 – Третий вариант отхождения левой толстокишечной артерии от нижней мезентериальной артерии

5.3 Специфика вариантов кровоснабжения сигмовидной кишки

Согласно данным проведенного нами ангиографического исследования, источником артериального кровоснабжения сигмовидной кишки являются две либо три сигмовидные артерии. Соответственно, выделены два варианта кровоснабжения сигмы: магистральный (рисунок 5.5) и рассыпной (рисунок 5.6).

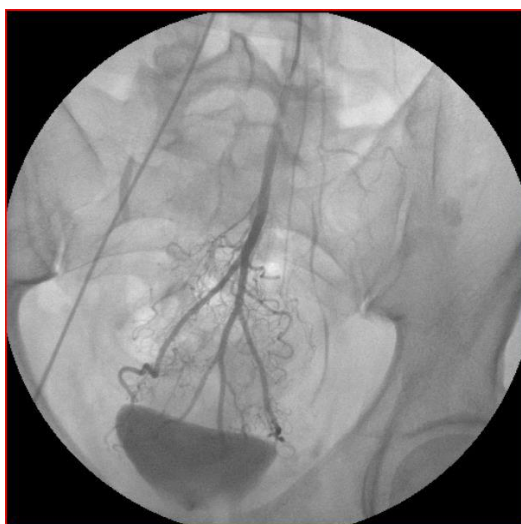


Рисунок 5.5 – Вариант магистрального кровоснабжения сигмовидной кишки



Рисунок 5.6 – Вариант рассыпного кровоснабжения сигмовидной кишки

5.4 Особенности кровоснабжения прямой кишки

В результате выполненного ангиографического исследования установлено, что концевая часть нижней мезентериальной артерии разделяется на верхние прямокишечные сосуды. Бифуркация на левую и правую ветвь регистрировалась у преимущественного числа пациентов – 20 (80,0%). При этом отмечено, что правая ветвь на расстоянии 2-3 см от бифуркации отдавала заднюю 7-часовую ветвь (рисунок 5.7).



Рисунок 5.7 – Бифуркация концевой части нижней мезентериальной артерии

Частота встречаемости трифуркации концевой части нижней мезентериальной артерии в настоящем исследовании составила 20,0%.

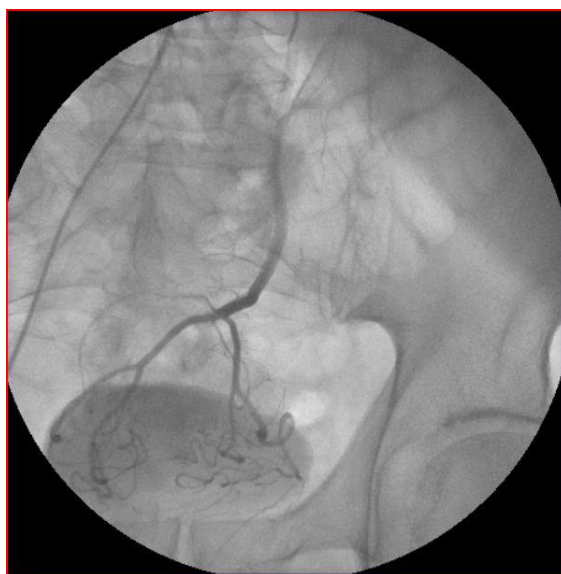


Рисунок 5.8 – Трифуркация концевой части нижней мезентериальной артерии

Отхождение коллатерали от правой ветви верхней прямокишечной артерии к нижней сигмовидной артерии регистрировалась у 71,0% пациентов. Необходимо отметить, что в 12,5% случаев данная коллатераль представляла собой релятивно мощный ствол (рисунок 5.9). При выполнении эндоваскулярной селективной эмболизации у пациентов с этим вариантом кровоснабжения необходимо помнить, что в данной ситуации введение эмболов сопряжено с высоким риском их проникновения в артериальное русло сигмовидной кишки и, как следствие, негативным исходом. Данный анатомический вариант не считается противопоказанием для выполнения эндоваскулярного вмешательства, однако диктует необходимость значительной селективности.

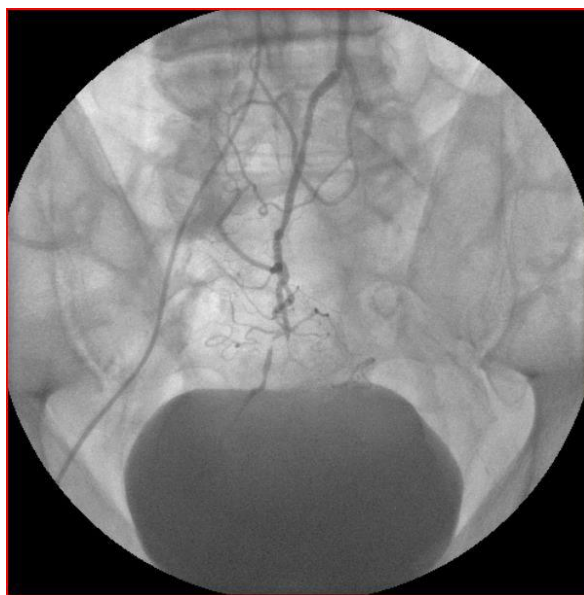


Рисунок 5.9 – Коллатеральный сосуд между правой ветвью верхней прямокишечной артерии и сигмовидной артерией

Таким образом, полученные данные о специфике артериального русла нижней мезентериальной артерии позволили сделать следующие выводы, имеющие важное значение для колопроктологической практики:

1. При магистральном варианте строения левых толстокишечных сосудов первая восходящая ветвь нижней мезентериальной артерии представляет собой достаточно крупный сосуд, диаметр которого колеблется в

пределах 2-3 мм. Данный факт необходимо брать во внимание при выполнении сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств при низком РПК.

2. Расстояние между ответвлением первой восходящей ветви нижней мезентериальной артерии и аортой находится в диапазоне от 2 до 4 см и может являться точным ориентиром при выполнении диссекции в этой области.
3. Результаты эндоваскулярного селективного ангиографического исследования нижней мезентериальной артерии у пациентов с РПК зарегистрировали наличие коллатерали (в 10,0% случаев мощной) между правой ветвью верхней прямокишечной артерии к нижней сигмовидной артерией, что делает данный вариант ангиоархитектоники неблагоприятным для проведения эндоваскулярной эмболизации с целью остановки ректального кровотечения.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1 Динамика клинических показателей у пациентов с раком прямой кишки, осложненным ректальным кровотечением, после эндоваскулярной эмболизации ветвей верхней прямокишечной артерии, являющихся источником кровотечения

Поскольку у больных клинической группы основное заболевание было осложнено ректальным кровотечением, на первый план клинической картины выходили симптомы острой постгеморрагической анемии и задача их купирования.

Уровень гемоглобина в крови у пациентов был снижен и составил в среднем $74,1 \pm 11$ г/л. В наибольшем количестве наблюдений гемоглобин крови был ниже 70 г/л в 50% (n=12). На втором месте распределен в диапазоне 70-90 г/л (42%, n=10).

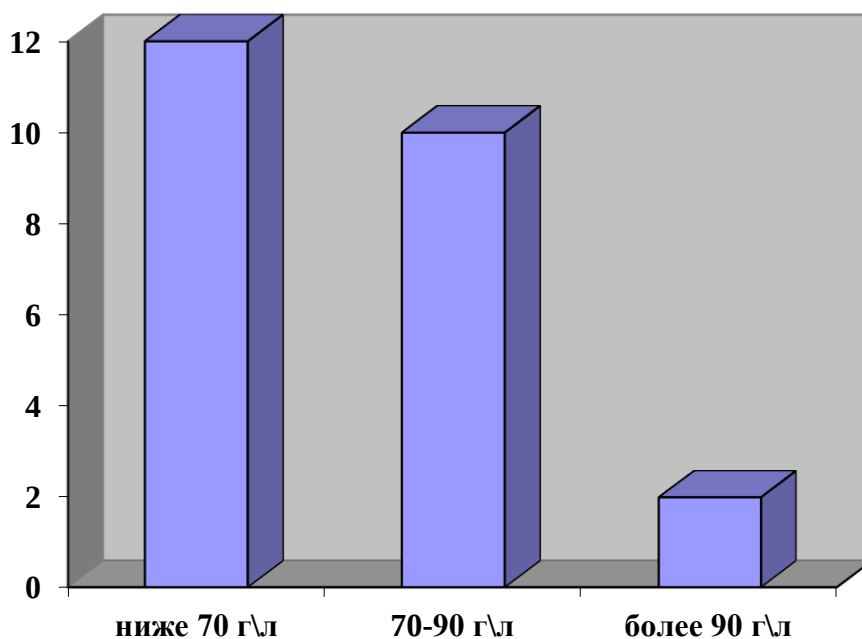


Рисунок 6.1 – Распределение больных клинической группы в зависимости от исходного уровня гемоглобина

После дообследования (МРТ малого таза, ФГДС, УЗИ, КТ органов брюшной полости) была уточнена локализация рака прямой кишки и распространенность процесса. Верхнеампулярная локализация рака прямой кишки (80%, n=16) преобладая над среднеампулярной локализацией опухоли (20%, n=4).

На следующем этапе всем 20 больным распространенным раком прямой кишки для остановки кровотечения была выполнена селективная эндоваскулярная эмболизация концевых ветвей верхней прямокишечной артерии микросферами НераShpere, пропитанными раствором оксалиплатина. Результатом выполнения эмболизации клинически и по данным ректороманоскопии была остановка кровотечения у всех 100%. Во всех случаях признаков обширных некрозов поверхности опухоли и прилежащей к ней слизистой прямой кишки в 1-3 сутки после эмболизации выявлено не было.

Для компенсации показателей гомеостаза всем пациентам с уровнем гемоглобина менее 70 г/л проводилась гемотрансфузионная терапия. Переливание одной дозы эритроцитарной массы проведено 10 (50%) больным, две дозы 4 (20%) и 3 дозы 1 пациенту (5%).

В первые сутки после эндоваскулярного вмешательства болевой синдром умеренной степени выраженности наблюдался у 10 (50%) больных. 8 (40%) пациентов через 24 часа после оперативного вмешательства чувствовали легкие боли. Легкую седацию и назначение ненаркотических анальгетиков применяли при умеренной степени выраженности боли. К 3-4 суткам болевой синдром купировался у всех пациентов. У 1 (5%) пациента отмечался выраженный алгический синдром, потребовавший однократного введения наркотического анальгетического препарата. Вид обезболивания и количество больных, получающих анальгетики в послеоперационном периоде, представлено в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Вид обезболивания и количество больных, получающих анальгетики в послеоперационном периоде

Сутки после операции	Абс., количество человек	Отн., %
Наркотические анальгетики		
1 сутки	1	5
3 сутки	-	-
5 сутки	-	-
Ненаркотические анальгетики		
1 сутки	10	50,0
3 сутки	5	25,0
4 сутки	1	4,1

При лечении пациентов, кроме эндоваскулярных вмешательств, применяли так называемую пошаговую схему инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ), включавшую интраоперационную анестезиологическую поддержку, ИТТ в раннем послеоперационном периоде, деэскалационную ИТТ, начиная с 3-х послеоперационных суток. При проведении инфузионной терапии целью было поддержание нормального сердечного выброса и обеспечение адекватного кровоснабжения тканей при максимально низком гидростатическом давлении в просвете капилляров.

Сроки и количество больных, получающих инфузионную терапию, представлены в таблице 6.2. В основном, инфузионную терапию проводили в течение первых пяти послеоперационных суток.

Таблица 6.2 – Сроки и количество больных, получающих инфузионную терапию

Сутки после операции	Абс., количество человек	Отн., %
1 сутки	20	100
2 сутки	20	100
3 сутки	20	100
4 сутки	16	80

5 сутки	12	60
6 сутки	6	30
7 сутки	2	10
8 сутки	2	10

Результаты мониторинга температуры тела у больных в послеоперационный период отражены в таблице 6.3.

Таблица 6.3 – Динамика температуры тела (°C) у больных из клинической группы

Температура тела (°C)	До операции	Сутки послеоперационного периода		
		1	2	3
	36,8±0,1	37,8±0,4*	37,4±0,2*	36,9±0,3

Примечание: *- статистически значимые различия по сравнению с показателем до операции при $p < 0,05$

В первые и вторые сутки после операции у больных наблюдалось субфебрильное повышение температуры до $37,8 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ и $37,4 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, соответственно. К 3 суткам послеоперационного периода температура тела у пациентов нормализовалась.

В крови больных регистрировался лейкоцитоз с повышением лейкоцитов в среднем до $9,3 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и $8,6 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ в первые и вторые сутки, соответственно, сменялся нормализацией содержания лейкоцитов к 3 суткам после операции (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Динамика числа лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в периферической крови у больных клинической группы

Число лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	До операции	Сутки послеоперационного периода		
		1	2	3
	8,1±0,8	9,3±1,5*	8,6±0,7*	8,1±1,0

Примечание: *- различия статистически значимы по сравнению с показателем до операции при $p < 0,05$

Исходно повышенная величина СОЭ у больных объяснялась наличием опухолевого заболевания (таблица 6.5). В 1 и 2 сутки СОЭ ускорялась до $45,9 \pm 1,3$ мм/ч и $42,5 \pm 1,5$ мм/ч, соответственно, с последующим снижением до исходных величин на 3 сутки после операции.

Таблица 6.5 – Динамика СОЭ (мм/ч) у больных клинической группы

СОЭ (мм/ч)	До операции	Сутки послеоперационного периода		
		1	2	3
	$35,1 \pm 1,8$	$45,9 \pm 1,3^*$	$42,5 \pm 1,5^*$	$38,5 \pm 1,7$

Примечание: *- различия статистически значимы по сравнению с показателем до операции при $p < 0,05$

Для оценки степени остроты воспаления в организме всем пациентам определяли лейкоцитарный индекс интоксикации. Повышение ЛИИ связано с увеличением количества гранулоцитов, исчезновением эозинофилов, повышением числа плазматических клеток и снижением числа лимфоцитов. В 1 и 2 сутки после операции у больных ЛИИ по сравнению с исходной величиной был повышен до $1,2 \pm 0,08$ и $0,99 \pm 0,07$ (таблица 6.6). В последующий этап наблюдения ЛИИ снижался до нормальных величин.

Таблица 6.6 – Динамика ЛИИ у больных клинической группы в послеоперационный период

Показатель	Предоперационный период	Послеоперационный период		
		1 сутки	2 сутки	3 сутки
ЛИИ	$0,97 \pm 0,03$	$1,2 \pm 0,08^*$	$0,99 \pm 0,07^*$	$0,93 \pm 0,06$

Примечание: *- различия между показателями в пред- и послеоперационном периоде статистически значимы при $p < 0,05$

Периоперационная динамика биохимических показателей у пациентов с РПК представлена в таблице 6.7.

Таблица 6.7 – Периоперационная динамика биохимических показателей у пациентов с раком прямой кишки ($M \pm m$)

Показатель	Предоперационный период	Послеоперационный период		
		1 сутки	2 сутки	3 сутки
Общий белок, г/л	67,9 $\pm$ 2,12	63,0 $\pm$ 1,33*	62,3 $\pm$ 1,52*	65,3 $\pm$ 1,74
Общий билирубин, мкмоль/л	12,3 $\pm$ 1,0	15,9 $\pm$ 1,3*	14,8 $\pm$ 1,2*	12,6 $\pm$ 1,5
Мочевина ммоль/л	5,8 $\pm$ 0,3	6,1 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,1	4,4 $\pm$ 0,1*

Примечание: *– статистически значимые различия по сравнению с показателем до операции при $p < 0,05$.

Статистически значимое снижение содержание общего белка в крови по сравнению с исходной величиной наблюдалось в 1 и 2 сутки после операции. Общий билирубин крови через 24 часа после оперативного вмешательства у больных повышался, но оставался в пределах нормы в течение всего наблюдаемого этапа. Существенных изменений содержания мочевины в крови у больных клинических групп не происходило. К 3 суткам после операции уровень мочевины крови снижался, вероятно, вследствие проведения инфузионной терапии.

Таким образом, исследование динамики лабораторных показателей у пациентов после эндоваскулярной эмболизации опухоли в связи с продолжающимся кровотечением не приводило к системной воспалительной реакции.

6.2 Результаты гистологического исследования биоптатов опухоли до и после эндоваскулярных вмешательств

В ходе гистологического исследования биоптатов опухолевой ткани, полученных при проведении ректороманоскопии у пациентов с РПК в предоперационном периоде, выявлены признаки поверхностных некрозов и опухолевой сосудистой инвазии (рисунки 6.2 – 6.4).

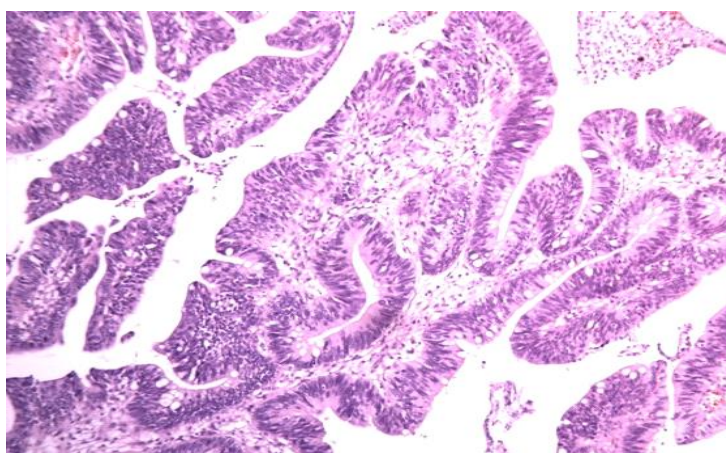


Рисунок 6.2 – Световая микроскопия биоптата опухоли, взятого до эмболизации. Высокодифференцированная аденокарцинома.

Окраска гемотоксилин-эозином, x100

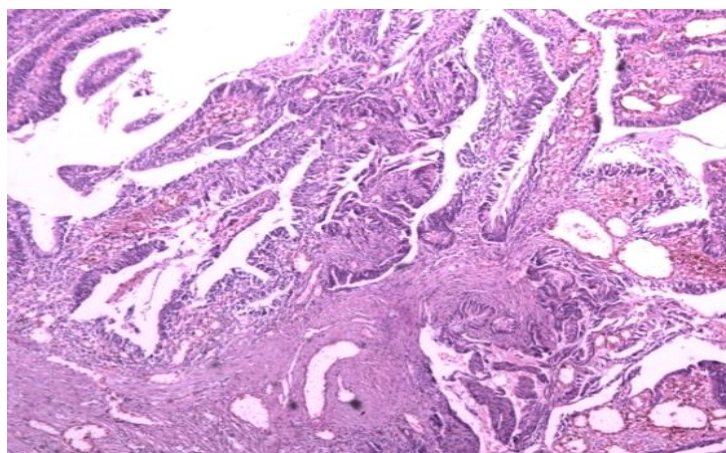


Рисунок 6.3 – Световая микроскопия биоптата опухоли до эмболизации.

Умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Окраска гемотоксилин-эозином, x100

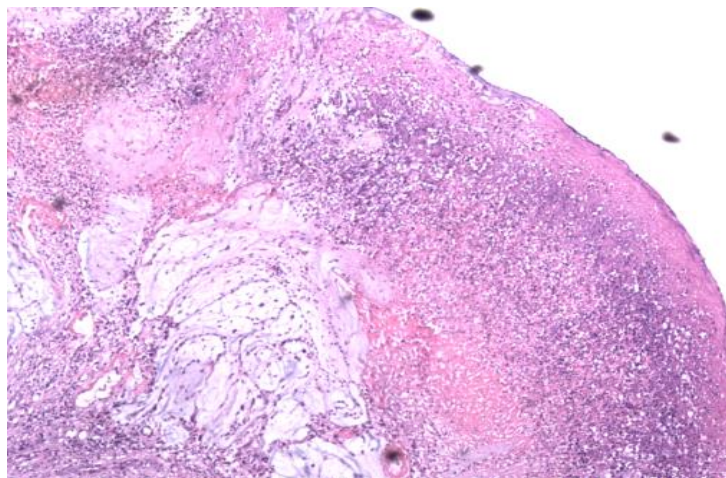


Рисунок 6.4 – Световая микроскопия биоптата опухоли до эмболизации.

Умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Окраска гемотоксилин-эозином, x100

Препараты, полученные в ходе хирургического этапа лечения на 3 сутки после эмболизации (рисунки 6.5-6.8), были представлены как резецированная прямая кишка с опухолью с мезоректальной фасцией и нижнебрыжеечными сосудами. При исследовании биоптатов опухоли, полученных в результате хирургического этапа лечения, установлено, что после выполнения ЭЭО регистрируется стойкий рефлекторный ангиоспазм и стандартные патофизиологические реакции, патогомоничные для эмболизации артерий. В опухоли кишки и мезоректуме визуализировались эмболизированные микросферами артерии малого диаметра (минимальный диаметр – 700 мкм, максимальный – 2000 мкм) (рисунки 6.5-6.6).

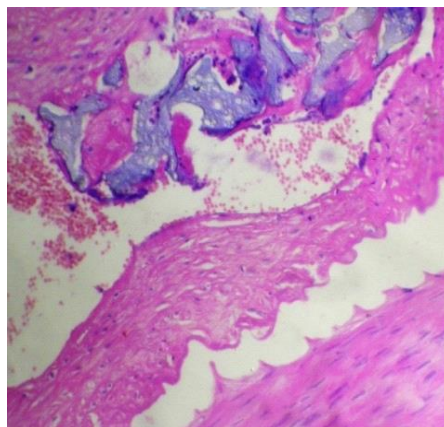


Рисунок 6.5 – Световая микроскопия биоптата опухоли. Препарат больного после ЭЭО. Умерено дифференцированная аденокарцинома. В артерии малого диаметра эмболизат, обтурирующий просвет сосуда с образованием тромба. Окраска гематоксилин-эозином, x100

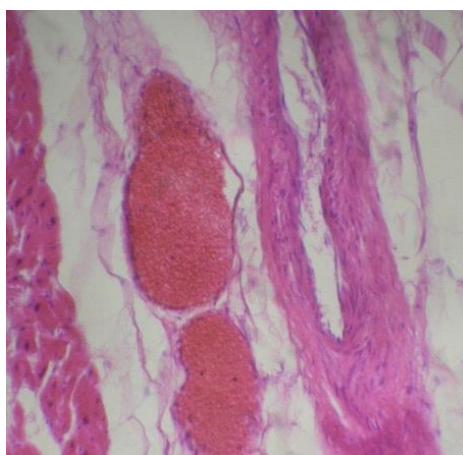


Рисунок 6.6 – Световая микроскопия биоптата опухоли. Препарат больного после ЭЭО. Умерено дифференцированная аденокарцинома. Сосуд мелкого диаметра, эмболизированный микросферами и прилежащий интактный сосуд. Окраска гематоксилин-эозином, x100

Наряду с этим в просветах некоторых интактных сосудов вокруг эмболизированной артерии фиксировались конгломераты, состоящие из тромбоцитов и эритроцитов (рисунок 6.6). Просвет капилляров, артериол и венул стенки прямой кишки был обтурирован эмболизатом с образованием тромба. В то же время регистрировался стойкий ангиоспазм и мелкоочаговый ишемический некроз опухолевых тканей (рисунок 6.7). Полученные нами

данные являются доказательством того, что введение эмболизата в объеме $1/3$ является эффективным в отношении эмболизации сосудистой сети опухоли.

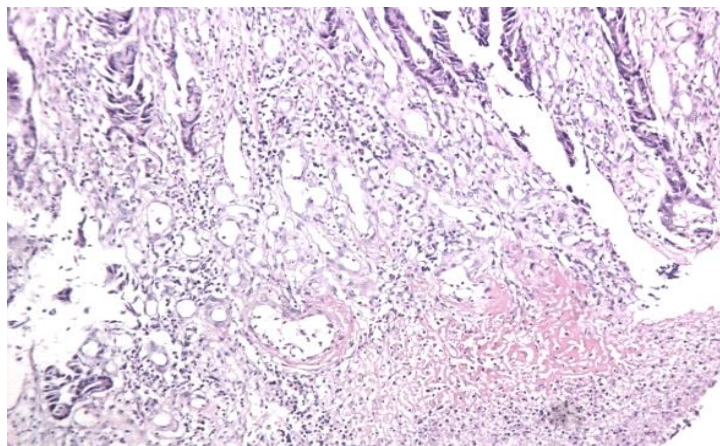


Рисунок 6.7 – Световая микроскопия биоптата опухоли после ЭЭО.
Аденокарцинома. Признаки мелкоочаговых некротических изменений.
Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$

Интересными представляются результаты выполнения эндоваскулярной эмболизации опухоли на начальном этапе исследования, на котором с целью превенции нежелательных исходов эмболизации артерии вводили лимитированное количество препарата – менее $1/3$ от вычисленного полного объёма циркуляторного русла опухоли. В ходе проведения морфологического анализа фрагментов операционного материала выраженных ишемических изменений ткани опухоли не регистрировалось, что подтверждает недостаточную эффективность введенного объема эмболизата. В качестве цитостатического средства нами выбран оксалиплатин.

При выполнении парциальной селективной эмболизации артерии посредством введения эмболизата в объеме $1/3$ от вычисленного полного объёма циркуляторного русла опухоли распространенность некротических изменений в стенке прямой кишки не превышала 2 см проксимальней локализации опухоли. Только в одном случае интраоперационно

зарегистрировано распространение некротических изменений на дистальный отдел сигмовидной кишки, вследствие чего была выполнена резекция.

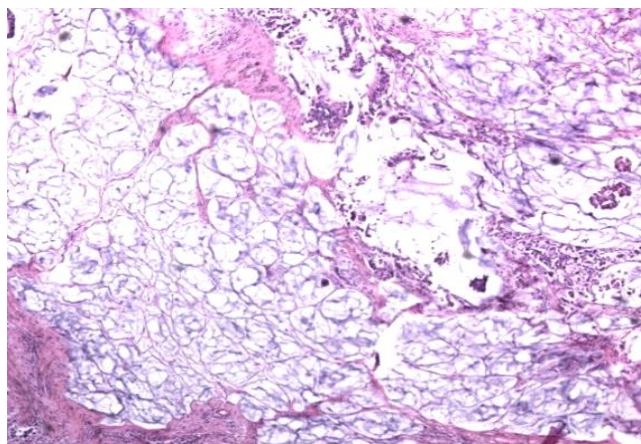


Рисунок 6.8 – Световая микроскопия биоптата опухоли. Препарат больного после ЭЭО. Аденокарцинома. Признаки слоистых некрозов. x100. Окраска гематоксилин-эозином, x100

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость раком прямой кишки с каждым годом растет. Несмотря на прогресс в развитии онкологии, летальность пациентов с осложненным раком прямой кишки остается высокой. До 85% пациентов впервые в поле зрения хирурга попадают ввиду осложнений рака прямой кишки. Это связано с длительным бессимптомным течением заболевания, поздней диагностикой и низкой онкологической настороженностью. Достаточно сложной категорией пациентов остаются пациенты с РПК, осложненным массивным кровотечением.

Лечение пациента с РПК, осложненным кровотечением, практически затрудняет возможность своевременного начала специализированного комбинированного лечения, применения неоадьювантной химио-лучевой терапии как профилактики рецидивов после радикальной операции. Усилия хирургов отделений неотложной хирургии направлены на сохранение жизни. Лечение таких пациентов в хирургическом стационаре общего профиля сводится к попыткам временного гемостаза, массивным гемотрансфузиям, стабилизацией КЩР. Вместе с тем, общее нарушение гемостаза, особенно, у пациентов с диссеминированным раком прямой кишки, может приводить, с одной стороны, к рецидивам кровотечений, а с другой, при проведении гемостатической терапии осложняться тромботическими осложнениями.

В настоящее время эндоваскулярные методы остановки кровотечения широко распространены в гинекологии (эмболизация маточных артерий), отработаны и внедрены в практику эмболизация внутримозговых артерий в случае их мальформаций. Известны немногочисленные данные по применению эмболизации и прямокишечных артерий. Комбинация эмболизации с целью остановки кровотечения и селективной неоадьювантной терапии в артерии, питающие опухоль, позволяет решить

проблему гемостаза и выполнить предоперационную профилактику рецидивов с наименьшей токсичностью и более прицельно.

В качестве эмболизата по данным литературы возможно применение гепасфер. Гепасферы (HeraSphere) – это эмболизационный материал с высокими абсорбционными возможностями. Они представляют собой точно калиброванные частицы сферической конфигурации из суперабсорбированного полимера (САП), размеры которых варьируют от 50 до 200 мкм. При взаимодействии с плазмой крови неионогенными контрастными средствами, цитостатическими препаратами и раствором NaCl, гепасферы обеспечивают 4-х кратное увеличение их абсорбции. Структура гепасфер позволяет насыщать их всевозможными химиотерапевтическими препаратами, в частности, доксорубицином, эпирубицином, цисплатином, оксалиплатином, митомицином С, индометацином, высвобождаемыми в опухоли. Необходимо отметить, что специфика наполнения и фармакокинетика химиопрепарата из гепасферы обусловлена физико-химическим дихронизмом непосредственно лекарственного средства. Характерная для гепасфер гидрофильная поверхность и сферическая конфигурация обеспечивает лимитирование их адгезии во время продвижения по катетеру и в глубь сосуда. Ювелирно калиброванные частицы гепасфер упрощают их транспортировку и обеспечивают максимальную прицельность воздействия. Возможность гепасфер к сверхабсорбции предоставляет возможность единовременного введения лекарственных препаратов в значительном количестве. Присущая гепасферам упругость позволяет им деформироваться при прохождении по катетеру мелкого калибра и восстановить первоначальную конфигурацию после завершения механического, сохраняя при этом стабильность эмболизирующих и абсорбционных возможностей [34, 36].

Экспериментальные и клинические исследования, посвященные механизму действия гепасфер, в основном посвящены их влиянию на опухолевые образования паренхиматозных органов, в основном, печени [32,

36]. Исследований, касающихся изучения эффективности эмболизации полых органов, в доступной литературе недостаточно. Таким образом экспериментальной изучение особенностей эмболизации полых органов перспективно, как с точки зрения отработки безопасности методики, так и с позиции изучения в будущем целевой доставки химиопрепаратов в опухоль.

Для разработки рационального способа оказания первичной помощи пациентам с опухолями прямой кишки, осложненными кровотечениями, нами было предпринято настоящее исследование. Целью работы явилось улучшение ближайших результатов лечения пациентов с РПК, осложненных ректальным кровотечением. Для ее достижения были изучены особенности патоморфоза в кишечной стенке при различных режимах эндоваскулярной эмболизации брыжеечных сосудов в эксперименте, а также варианты ангиоархитектоники нижней брыжеечной и верхних прямокишечных артерий у пациентов с РПК по результатам ангиографии нижней брыжеечной артерии. В диссертационном исследовании разработан способ эндоваскулярной эмболизации у пациентов с раком прямой кишки осложнённым ректальным кровотечением и проведена оценка непосредственных клинических результатов по эффективности и безопасности эндоваскулярной эмболизации.

Данное исследование было выполнено в два этапа. Первый экспериментальный, выполнялся на 24 самках экспериментальных животных.

Результаты настоящего экспериментального исследования позволили заключить, что выполнение эмболизации сосудов у животных сопровождалось развитием стандартных патологических изменений в ближайших тканевых структурах. В частности, у животных по данным ангиографического исследования регистрировались признаки значительного ангиоспазма, микро- и макротромбозов эритроцитарно-тромбоцитарной взвесью, десквамацией эпителия, компенсаторной вазодилатацией, открытием артериально венозных шунтов. Указанные выше изменения

являются типичными и не имеют различий с подобными при эмболиях иных локализаций.

В контрольной экспериментальной группе животных данные морфологического исследования свидетельствовали об отсутствии выраженных патоморфологических изменений в локальном сосудистом русле и кишечной стенке при выполнении эндоваскулярной катетеризации мезентериальных артерий.

Эндоваскулярное введение HeraSphere ТМ до тотального прекращения кровотока влечет за собой развитие острых патоморфологических реакций в стенке и сосудах кишечника, а именно, таких необратимых некробиотических изменений, как массивная эмболизация гепасферами пристеночных кишечных артерий диаметром 700-1000 мкм, тотальный ангиоспазм всего сосудистого русла эмболизации, тромбоз артериол, тотальная декомпенсация кровотока и значительными трансформациями кишечной стенки (внутривенный отек и десквамация энтероцитных клеток).

По данным ангиографического исследования, введение HeraSphere ТМ в количестве 1/2 (2-2,5мл) от требуемого для тотального прекращения кровотока приводит к значительному ангиоспазму и не вызывает декомпенсированные изменения. Наблюдаются единичные артериолы, просвет которых сплошь заполнен гепасферами, сегментарный тромбоз артериол, значительная компенсаторная ангиоэктазия сосудов артериолярного и веноулярного типа, эктазия вен в подслизистой основе кишечной стенки, отек подслизистой основы стенки кишки (менее выраженный относительно 3 экспериментальной группы животных).

Эмболизация в 1-й экспериментальной группе животных в количестве 1/3 (1-1,5мл) от требуемого для тотального прекращения кровотока до достижения стойкого ангиоспазма и незначительного ослабления кровотока в эмболизированном кровеносном русле не вызвала морфологических изменений кровотока в мезентериальных сосудах стенки кишечника.

Признаки артериальных тромбов в артериолах и инверсий в стенке кишечника отсутствовали.

Проведенное нами экспериментальное исследование позволило установить, что эмболизация сосудистого русла кишки характеризуется развитием стандартных патологических изменений в прилежащих тканевых структурах, а именно, выраженным ангиоспазмом, микро- и макротромбозами эритроцитарно-тромбоцитарной взвесью, десквамацией эпителиальных клеток, компенсаторной вазодилатацией, раскрытием артериально венозных шунтов.

При эндоваскулярном введении HeraSphere ТМ в мезентериальную артерию до тотального прекращения кровотока наблюдались острые патоморфологические изменения в стенке и кровеносном русле кишки. При наличии стойкого ангиоспазма или ослабления кровотока имели место компенсаторные реакции со стороны тканевых структур.

Таким образом, для ишемизации (эмболизации) ткани опухоли в ходе эндоваскулярного вмешательства необходимо вводить препарат в объеме 1/3 от вычисленного полного объёма циркуляторного русла НБА, необходимого для полной остановки кровотока. Этого воздействия достаточно для возникновения стойкого ангиоспазма стенки сосудов прямой кишки, а количество необходимого эмболизата зависит от объема циркуляторно русла в зоне эмболизации и выбирается индивидуально с учетом данных ангиографии.

Нами был предложен метод комбинированного лечения рака прямой кишки, по (патент РФ 2538672 С1 от 02.07.2013г.). Суть метода заключается в следующем: в артерию, питающую опухоль, вводится 100 мг оксалиплатина в 200 мл 0,9% раствора NaCl со скоростью 200 мл/ч. На следующем этапе выполняли эмболизацию артерии, питающей опухоль, композицией на базе оксалиплатина. С этой целью 1 мг оксалиплатина и 1 флакон эмболизационного материала HeraSphere разводили в 5 мл инъекционной воды. Полученную композицию вводили струйно. Через 24

часа проводили радикальное оперативное вмешательство. Метод обеспечивает надежный гемостаз, позволяет лучше подготовить больного к оперативному вмешательству, уменьшить необходимость гемотрансфузий, не увеличивает количество операционных и ранних операционных осложнений относительно группы пациентов, не получавших неoadъювантного лечения. Это гипотетически, может значительно повысить абластичность операции в следствии девитализации опухоли, уменьшить вероятность отдаленного гематогенного метастазирования и количества локорегиональных рецидивов, что требует более углубленного дальнейшего исследования методики. Данный способ может рассматриваться, как вариант рациональной тактики лечения у больных, в первую очередь, верхнеампулярным раком прямой кишки, осложненным интенсивными ректальными кровотечениями, сопровождающимся анемией и резистентными к проводимой гемостатической терапии.

Клиническая часть исследования представляла собой проспективное когортное нерандомизированное исследование результатов лечения 24 пациентов с РПК, осложненным кровотечением, которые находились на лечении в «Хирургическом отделении» «ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г.Ростов-на-Дону» с 2011 по 2017г.

Критериями включения в исследование явились следующие:

- ~ Аденокарцинома прямой кишки с локализацией в верхнеампулярном отделе прямой кишки, распространяющаяся до среднеампулярного отдела прямой кишки или ректосигмоидного перехода;
- ~ Стадия $T_{3-4}N_xM_1$, осложненная прямокишечным кровотечением на момент поступления, неэффективность гемостатической терапии в течении 2 часов, снижение уровня гемоглобина ниже $92г\text{л}$

Критериями не включения были:

- ~ Наличие признаков кишечной непроходимости;
- ~ Наличие иных злокачественных новообразований в анамнезе;
- ~ Выраженный атеросклероз аорты;

- ~ Коморбидные гематологические заболевания (тромбофилия);
- ~ Заболевания кардио-васкулярной и дыхательной системы в стадии суб- и декомпенсации;
- ~ Патология печени и мочевыделительной системы.

Критериями исключения пациентов из группы эмболизации были:

Наличие мощной коллатерали между правой ветвью верхней прямокишечной артерии и нижней сигмовидной артерией (по данным ангиографического исследования).

Всем пациентам проведена аортография брюшного отдела аорты и 20 пациентам эндоваскулярная эмболизация для остановки кровотечения.

По данным выполненной аортографии выполнено исследование различных вариантов анатомии отхождения нижней брыжеечной артерии и ее ветвей, ширина этих артерий, варианты кровоснабжения прямой кишки.

Полученные данные о специфике артериального русла нижней мезентериальной артерии позволили сделать следующие выводы, имеющие важное значение для колопроктологической практики:

1. При магистральном варианте строения левых толстокишечных сосудов первая восходящая ветвь нижней мезентериальной артерии представляет собой достаточно крупный сосуд, диаметр которого колеблется в пределах 2-3 мм. Данный факт необходимо брать во внимание при выполнении сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств при низком РПК.
2. Расстояние между ответвлением первой восходящей ветви нижней мезентериальной артерии и аортой находится в диапазоне от 2 до 4 см и может являться точным ориентиром при выполнении диссекции в этой области.
3. Результаты эндоваскулярного селективного ангиографического исследования нижней мезентериальной артерии у пациентов с РПК зарегистрировали наличие коллатерали (в 10,0% случаев мощной) между правой ветвью верхней прямокишечной артерии к нижней сигмовидной

артерией, что делает данный вариант ангиоархитектоники неблагоприятным для проведения эндоваскулярной эмболизации с целью остановки ректального кровотечения.

Итоги клинического наблюдения пациентов с проведенной эмболизацией показали следующие результаты.

Уровень гемоглобина в крови у клинической группы был снижен и составил в среднем $74,1 \pm 11$ г/л. В наибольшем количестве наблюдений гемоглобин крови был распределен в диапазоне 70-90 г/л (50%, $n=12$). Гемоглобин крови ниже 70 г/л встречался в 42% ($n=10$).

Для компенсации показателей гомеостаза всем пациентам с уровнем гемоглобина менее 70 г/л проводилась гемотрансфузионная терапия. Переливание одной дозы эритроцитарной массы проведено 10 (50%) больным, две дозы 4 (20%) и 3 дозы 1 пациенту (5%).

В первые и вторые сутки после операции у больных наблюдалось субфебрильное повышение температуры до $37,8 \pm 0,4^\circ\text{C}$ и $37,4 \pm 0,2^\circ\text{C}$, соответственно. К 3 суткам послеоперационного периода температура тела у пациентов нормализовалась.

По результатам общего анализа у больных лейкоцитоз с повышением лейкоцитов в среднем до $9,3 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и $8,6 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ в первые и вторые сутки, соответственно, сменялся нормализацией содержания лейкоцитов к 3 суткам после операции.

В первые и вторые сутки после операции у больных наблюдалось субфебрильное повышение температуры до $37,8 \pm 0,4^\circ\text{C}$ и $37,4 \pm 0,2^\circ\text{C}$, соответственно. К 3 суткам послеоперационного периода температура тела у пациентов нормализовалась.

Исходно повышенная величина СОЭ у больных объяснялась наличием опухолевого заболевания. В 1 и 2 сутки СОЭ ускорялась до $45,9 \pm 1,3$ мм/ч и $42,5 \pm 1,5$ мм/ч, соответственно, с последующим снижением до исходных величин на 3 сутки после операции.

Для оценки степени остроты воспаления в организме всем пациентам определяли лейкоцитарный индекс интоксикации. Повышение ЛИИ связано с увеличением количества гранулоцитов, исчезновением эозинофилов, повышением числа плазматических клеток и снижением числа лимфоцитов. В 1 и 2 сутки после операции у больных ЛИИ по сравнению с исходной величиной был повышен до $1,2 \pm 0,08$ и $0,99 \pm 0,07$. В последующие этапы наблюдения ЛИИ снижался до нормальных величин.

В клинической группе не отмечены изменения моторно-эвакуаторной деятельности толстой кишки.

По результатам послеоперационного наблюдения можно констатировать, что при проведении эндоваскулярной эмболизации удается добиться эффективного гемостаза, вмешательство не приводит к осложнениям, не вызывает системной воспалительной реакции, не осложняет течение основного заболевания в раннем послеоперационном периоде и переносится пациентами легко, не приводя к некрозу стенки кишки выше и ниже опухоли.

По итогам экспериментального исследования доказана возможность проведения мягкой эмболизации полого органа, не вызывающей некроза кишечной стенки и сохраняющей ее микроциркуляцию.

Результаты проведенного нами исследования позволяют заключить, что предложенный способ эндоваскулярной эмболизации опухоли посредством НераShpere, насыщенных в 10 мл раствора оксалиплатина из официального флакона оксалиплатин 100 мг, с учетом объема циркуляторного русла, определенного по данным ангиографии, не приводит к обширным некрозам опухоли и распространению ишемического некроза за ее пределами, что важно для профилактики развития распада опухоли, выраженного воспаления перед последующими этапами лечения онкологического больного.

ВЫВОДЫ

- Экспериментально доказано, что эндоваскулярная селективная эмболизации артерий ободочной кишки у свиней, с использованием препарата микросфер НераShpere, насыщенных в 10 мл раствора в объеме 1/3 циркуляторного русла, определенного по данным ангиографии, вызывает выраженный стойкий ангиоспазм и не приводит к некробиотическим изменениям кишечной стенки.
- Эндоваскулярная селективная ангиография нижней мезентериальной артерии у пациентов с раком прямой кишки позволила выявить, что в 10% случаев от правой ветви верхней прямокишечной артерии отходит мощная коллатеральная ветвь к нижней сигмовидной артерии, что делает данный вариант ангиоархитектоники неблагоприятным для проведения эндоваскулярной эмболизации с целью остановки ректального кровотечения.
- Предложенный способ остановки кровотечения у больных раком прямой кишки, осложнённым ректальным кровотечением, предусматривающий ангиографию нижней брыжеечной артерии, селективную катетеризацию основной ветви верхней прямокишечной артерии в бассейне кровотечения, определение объёма ее циркуляторного русла по данным ангиографии и эмболизации последней препаратом микросфер НераShpere, насыщенных в 10 мл растворителя в объеме 1/3 циркуляторного русла, позволяет добиться стойкого ангиоспазма и избежать некробиотических изменений стенки прямой кишки прилежащих к опухоли.
- Проведение селективной эндоваскулярной эмболизации концевых ветвей верхней прямокишечной артерии согласно предлагаемому способу, в 100% случаев позволяет добиться остановки ректального кровотечения из опухоли и избежать развития некрозов слизистой оболочки прямой кишки выше и ниже опухоли, системной воспалительной реакции в ближайшие сроки после проведения вмешательства у всех исследуемых пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- При неэффективности консервативной тактики остановки кровотечения у пациентов с раком прямой кишки целесообразно проведение ангиографического исследования и, при отсутствии противопоказаний, выполнение «мягкой» эндоваскулярной эмболизации ветвей верхней прямокишечной артерии, используя при расчете необходимого объема НераShpere разработанную математическую модель.
- Для профилактики ишемических последствий эмболизации прямой кишки во время эндоваскулярного вмешательства необходимо вводить НераShpere в объеме $1/3$ от установленного ранее объема циркуляторного артериального русла в зоне селективной катетеризации.
- При планировании эндоваскулярной эмболизации опухоли прямой кишки необходимо учитывать варианты ангиоархитектоники нижней брыжеечной артерии. Наличие выраженной коллатеральной ветви между правой верхней прямокишечной и нижней сигмовидной артерией сопряжено с риском развития осложнений при выполнении эндоваскулярной эмболизации верхней прямокишечной артерии. Данный вариант анатомической структуры не является противопоказанием для применения эндоваскулярных технологий, однако требует значительной селективности выполнения.
- Использование способа эндоваскулярной эмболизации артерий опухоли прямой кишки при ректальных кровотечениях, обусловленных раком прямой кишки, позволяет добиться надежного гемостаза, не повышает уровень интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, позволяет предотвратить анемизацию больных перед операцией, уменьшить объем гемотрансфузий.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВПКА...	верхняя прямокишечная артерия
ГЭ.....	гематоксилин – эозин
ИТТ.....	инфузионно-трансфузионная терапия
КЩР.....	кислотно-щелочное равновесие
ЛИИ.....	лейкоцитарный индекс интоксикации
МРТ.....	магнито-резонансная томография
НБА.....	нижне брыжеечная артерия
РПК.....	рак прямой кишки
РЭВ.....	рентген-эндоваскулярное вмешательство
РЭЛ.....	рентген эндоваскулярное лечение
ТРУЗИ...	транс ректальное ультразвуковое исследование
УЗИ.....	ультразвуковое исследование
ЭЭО.....	эндоваскулярная эмболизация опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абелев, Г.И. Канцерогенез: Руководство. / Г.И. Абелев, А.Д. Альтштейн, Г.А. Белицкий и др. // - М.: Медицина. - 2004. – С.574.
2. Аванесян, А.А. Опыт клинического применения аргон-плазменной коагуляции при эндоскопическом удалении полипов толстой кишки. / А.А. Аванесян, А.М. Щербаков // - Вопр. онкологии. - 2005. - Т.51. - №5. - С.592-594.
3. Авдосьев, Ю.В., Бойко В.В., Пилюгин Д.А. Эндоваскулярные технологии в диагностике и лечении рака прямой кишки, осложненного кровотечением // Харківська хірургічна школа : Медичний науково-практичний журнал. — 2015. — № 6. — С. 75-79.
4. Аксель, Е.М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции. / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов // - Современная онкология. - 2001. - №4. - С.141-145.
5. Александров, В.Б. Рак прямой кишки. / В.Б. Александров // - М.: Вуз. кн. - 2001. –С.207.
6. Алентьев, С.А. Предоперационная масляная химиоэмболизация верхней прямокишечной артерии при раке прямой кишки. / С.А. Алентьев // - Новые горизонты: Невский радиологический форум. – СПб. - 2007. – С.506–507.
7. Алиев, С.А. Колоректальный рак: Заболеваемость, смертность, инвалидность, некоторые факторы риска. / С.А. Алиев // - Вестн. хир. - 2007. - №4. - С.118-122.
8. Анисимов, В.Н. О методике химиоэмболизации почечного артериального русла при раке почки. / В.Н. Анисимов, М.Л. Гершанович, В.К. Рыжков и др. // Тез. докладов профессорско-преподавательского состава. – Горький. - 1986. - С.69-70.

9. Анисимов, В.П. Значение масляной ангиографии почек в получении пролонгированного контрастирования опухолей почек. / В.П. Анисимов, В.К. Рыжов // - Вестник хирургии. - 1990. - №5. - С.51-52.

10. Афендулов, С.А. Результаты лечения осложненного колоректального рака. / С.А. Афендулов, А.С. Мишин // - Вестн. хир. гастроэнтерологии. - 2011. - №3. - С.58.

11. Ачкасов, С.И. Основы колопроктологии. / С.И. Ачкасов, Л.А. Благодарный, Г.И. Воробьев и др. // 2-е изд., доп. - М.: Мед. информ. агенство. - 2006. -С.431.

12. Базин, И.С. Рак толстой кишки, состояние проблемы. / И.С. Базин, А.М. Гарин, С.А. Жарков // - Русский медицинский журнал. - 2003. - №11. - С.674-679.

13. Барсуков, Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. / Ю.А. Барсуков. // - М. - 1991. - С.40.

14. Барсуков, Ю.А. Неоадьювантная термохимиолучевая терапия с внутримектальным введением 5-фторуаила в комплексном лечении больных раком прямой кишки. / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Н.Д. Олтаржевская, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.М. Павлова, А.Г. Малихов, Е.Н. Холявка // - Онкологическая колопроктология. -2013. -№1.

15. Барсуков, Ю.А. Современная стратегия создания высокотехнологичных программ лечения в онкопроктологии. / Ю.А. Барсуков // Материалы III Росс. онкол. конгресса. - М. - 2009. - С.455-456.

16. Беляев, А.М. Клиническая апробация экстренной адьювантной внутримеушинной химиогипертермической перфузии в лечении больных осложненным колоректальным раком. / А.М. Беляев, А.А. Захаренко, С.А. Кондрацов, Д.А. Суров, О.В. Бабков, Ф.Р. Усманов // - Medline.ru. - 2012. - Т.13. - С.25-37.

17. Бердов, Б.А. Адьювантная лучевая терапия рака прямой кишки: Анализ рандомизированных исследований. / Б.А. Бердов, А.А. Невольских, Л.Н. Титова // - Рос. онкол. журн. - 2002. - №3. - С.52-56.

18. Бердов, Б.А. Комбинированное лечение больных резектабельным раком прямой кишки. / Б.А. Бердов, Д.В. Ерыгин, А.А. Невольских и др. // - Рос. онкол. журн. - 2005. - №6. -С.17-21.

19. Бердов, Б.А. Нужна ли предоперационная лучевая терапия в современной хирургии резектабельного рака прямой кишки. / Б.А. Бердов // - Актуальные проблемы колопроктологии. - М. - 2005. - С.164-165.

20. Блувштейн, Г.А. Оптимизация хирургического лечения больных колоректальным раком пожилого и старческого возраста. / Г.А. Блувштейн, С.С. Слесаренко, А.Е. Золотко и др. // Тезисы IV междунар. конф. «Российская школа колоректальной хирургии». - М. - 2010. - С.57.

21. Бойко, А.В. Современная лучевая терапия: достижения и перспективы. / А.В. Бойко, Г.В. Голдобенко, С.В. Канаев и др. // Проблемы современной онкологии: тез. докл. IV Всерос. съезда онкологов. - Ростов н/Д. - 1995. - С.98-100.

22. Бойко А.В. кспертное заключение на медицинские рекомендации Ю. А. Барсукова «Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки», разработанные в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН. / Бойко А.В., Дрошневa И.В., Данилова Т.В. // Тазовая хирургия и онкология. – 2014. - №1. – С.7-8.

23. Быков, А.В. Внедрение эндоскопических вмешательств и хирургическая практика. / А.В. Быков, А.Ю. Орешкин // - Эндоскопическая хирургия. - 2000. - №2. - С.16.

24. Воробьев, Г.И. Геморрой. / Г.И. Воробьев, Ю.А. Шельгин, Л.А. Благодарный // - М.: Митра-Пресс. - 2002. – С.192.

25. Воробьев, Г.И. Колопроктология – новации последнего десятилетия. / Г.И. Воробьев, С.И. Севастьянов // Последипломное медицинское образование на современном этапе. - М. - 2000. – С.252–256.

26. Воробьев, Г.И. Комбинированное эндоваскулярное и хирургическое лечение рака прямой кишки нижеампулярной локализации. / Г.И. Воробьев, А.М. Кузьминов, Н.Н. Коротких, Р.В. Попов, М.С. Ольшанский // - Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2011. - Т.IV. - №1.

27. Галкин, Е.В. Рентгеноэндоваскулярная эмболизация верхней ректальной артерии – новые возможности в хирургическом лечении хронического геморроя. / Е.В. Галкин // - Вестн. рентгенологии и радиологии. - 2001. - №6. – С.44–49.

28. Ганцев, Ш.Х. Онкология: Учебник для студентов мед. вузов. / Ш.Х. Ганцев // - М.: Мед. информ. агенство. – 2004. - Гл.15. - С.387-403.

29. Ганышина, И.П. Химиотерапия колоректального рака: Лучшие режимы. / И.П. Ганышина, Ю.А. Барсуков // - Вестн. Рос. онкол. науч. центра РАМН. - 2006. - Т. 17. - №3. - С.5-10.

30. Гладкий, А.В. Модифицированная химиоэмболизация опухолевых поражений печени. / А.В. Гладкий // Тезисы докладов Международного симпозиума по сердечно-сосудистой и интервенционной радиологии. - М. - 1995. - С.111.

31. Горбунова, В.А. Внутривенная артериальная инфузионная химиотерапия при первичном и метастатическом раке печени. / В.А. Горбунова, В.А. Шатихин // - Сов. медицина. - 1990. - №12. - С.66-68.

32. Гранов, А.М. Магнитомягкий силиконовый материал для эмболизации артериальных сосудов и гипертермии злокачественных опухолей. / А.М. Гранов, К.Н. Маковецкая, Н.Е. Казанцева и др. // - Вестник рентгенологии и радиологии. - 2000. - №6. - С.35-37.

33. Гранов, А.М. Чрескатетерное лечение метастазов колоректального рака в печень. / А.М. Гранов, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов // Современные проблемы хирургической гепатологии: материалы IV конф. хирургов-гепатологов. – Тула. - 1996. - С.213.

34. Гранов, А.М. Рентгеноэндоваскулярное лечение метастазов колоректального рака (КРМтс) в печень. / А.М. Гранов, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов // - Променёва диагностика, променёва терапия: Сб. науч. раб. асоц. радиологов України. – Киев. - 1998. - С.13-14.

35. Гранов, Д.А. Масляная артериальная химиоэмболизация: новый способ терапии рака поджелудочной железы. / Д.А. Гранов, А.В. Павловский, П.Г. Таразов // - Вопросы онкологии. - 2003. - Т.49. - №5. - С.579-583.

36. Гранов, Д.А. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени. / Д.А. Гранов, П.Г. Таразов // - Спб: Изд-во Фолиант. – 2002. - С.288.

37. Грекса, Э. Внутрартериальная катетерная эмболизация при злокачественных опухолях прямой кишки. / Э. Грекса, Л. Хорват, Г. Гечер // - Вестн. рентгенологии и радиологии. - 1988. - №2. - С.36-40.

38. Давыдов, М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2009 году. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // - Вестник ГУ РОНЦ им. Блохина РАМН. - 2011. - Т.22. - №3 (прил.1). - С.1-172.

39. Дагбаева, В.О. Фармакокинетическое обоснование целесообразности применения 5-фторурацила в микросферах из ацетилцеллюлозы при раке желудка: автореф. дис. . канд. мед. наук./ В.О. Дагбаева // - М. - 1994. - С.13.

40. Дарвин, В.В. Лечение больных с осложнениями злокачественных опухолей ободочной кишки. / В.В. Дарвин, А.Я. Илькович, С.В. Онищенко, Н.В. Климова // - Хирургия. - 2007. - №4. - С.49-52.

41. Долгушин, Б.И. Интервенционная радиология в онкологии. // - Основы современной онкологии. Под ред. Б.И. Полякова. – М. - 2002. – С.199—201.

42. Дударев, В.С. Методы рентгеноэндоваскулярных вмешательств и показания к их использованию в онкологии. / В.С. Дударев, В.В. Акинфеев, Е.М. Жолнерович: метод. Рекомендации. НИИОИМР. – Минск. - 1994. – С.13-33.

43. Дударев, В.С. Эмболизация в интервенционной радиологии. / В.С. Дударев, В.В. Акинфеев, Е.М. Жолнерович // - Новости лучевой диагностики. - 1997. - №2. - С.28-29.

44. Дударев, В.С. Эффективность рентгеноэндоваскулярных вмешательств в комплексной диагностике и лечении рака легкого, почек и печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.С. Дударев. // – Минск. - 2001. – С.40.

45. Жаринов, Г.М. Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных заболеваний. / Г.М. Жаринов, П.Г. Таразов // - Вестн. рентгенологии и радиологии. - 1999. - №1. - С.48-52.

46. Жолкивер, К.И. Радиобиологическая оценка эффекта лучевой терапии опухолей. / К.И. Жолкивер // - Мед. радиология. - 1983. - №7. - С.33-35.

47. Захарченко, А.А. Метод эндоваскулярной локальной радиомодификации рака прямой кишки. / А.А. Захарченко, М.И. Гульман, Ю.С. Винник, Е.В. Галкин // - Красноярск: Изд-во ООО «Версо». - 2009. – С.192.

48. Зыбина, М.А. Комбинированное лечение с интенсивным предоперационным облучением и расширенные оперативные вмешательства при раке прямой кишки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / М.А. Зыбина. // - М. - 1976. – С.38.

49. Зырянов, Б.Н. Комбинированное лечение местно-распространенного рака желудка с внутриартериальной регионарной химиотерапией. / Б.Н. Зырянов, Н.А. Макаркин, В.И. Тихонов, С.А. Тузиков // Хирургия. - 1996. -№6. - С.26-31.

50. Казаков, Ю.И. Критерии риска послеоперационной ишемии левой половины ободочной кишки у больных с атеросклеротической окклюзией брюшной аорты и ее ветвей. / Ю.И. Казаков, В.В. Бобков // Шестой Всероссийский съезд кардиологов. – М. – 2011.

51. Извекова, О.В. Результаты применения методики комбинированного лечения больных раком прямой кишки с однократным предоперационным облучением дозой 7,5 Гр. / О.В. Извекова, Г.А. Паньшин // - Проблемы колопроктологии: сб. науч. тр. - М. - 1998. - №16. - С.178-183.

52. Кайзер, А.М. Колоректальная хирургия: пер. с англ. / А.М. Кайзер. // - М.:Бином. - 2011. – С.751.

53. Калинин А.Е. Метод оптимизации лечения рака прямой кишки, осложненного кишечной непроходимостью. / Калинин А.Е. // - Тазовая хирургия и онкология. - 2012. - № 4 – С.26-31.

54. Канаев, С.В. Химиолучевое лечение рака прямой кишки. / С.В. Канаев // Практ. онкол. – 2002. – Т.3. - №2 – С.123-129.

55. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова // - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – илл. – 239 с.

56. Капуллер, Л.Л. Кавернозные структуры прямой кишки и их роль в возникновении геморроя: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. / Л.Л. Капуллер. // - М. - 1974. – С.25.

57. Карамышева, А.Ф. Ангиогенез опухоли: механизмы, новые подходы к терапии. / А.Ф. Карамышева // - Канцерогенез. - М. - 2000. - С.298-309.

58. Карамышева, А.Ф. Ангиогенез опухоли: механизмы, новые подходы к терапии. / А.Ф. Карамышева // - Канцерогенез. - М. - 2000. -С. 298-309.

59. Кащенко, В.А. Новый взгляд на ангиогенез и эффект деартериализации печени в хирургии портальной гипертензии и онкогепатологии. / В.А. Кащенко // - Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2003. - Т.162. - №2. - С.114-116.

60. Кныш, В.И. Идеология и результаты неoadъювантной лучевой и термолучевой терапии при комбинированном лечении рака прямой кишки. /

В.И. Кныш, Ю.А. Барсуков, С. И. Ткачев и др. // Материалы 7-ой Российской онкологической конференции: сб. раб. - М. -2003. - С.9.

61. Кныш, В.И. Пути улучшения результатов лечения колоректального рака. / В.И. Кныш, В.Л. Черкес, В.С. Ананьев // - Росс. онкол. журн. - 2001. - №5. - С.25-27.

62. Козин, С.В. Особенности кровоснабжения опухолей и их роль при лучевой терапии, гипертермии и гипергликемии. / С.В. Козин, А.В. Фурманчук // - Мед. радиология. - 1986. - №12. - С.76-83.

63. Комов, Д.В. Селективная артериальная эмболизация в качестве предоперационного пособия у больной с рецидивной опухолью малого таза. / Д.В. Комов, Б.И. Долгушин, Е.А. Богуш, А.А. Кибирова, Э.Р. Виршке, И.А. Трофимов, В.Ю. Кирсанов // - Современные технологии в медицине. - 2010. - №2. - С.106-108.

64. Конопляников, А.Г. Распределение метронидазола при внутриартериальном введении. / А.Г. Конопляников, А.Н. Григорьев, О.Г. Зубов // - Мед. радиология. - 1984. - №12. - С.77-78.

65. Коротких Н.Н. Среднеотдаленные результаты комбинированного эндоваскулярного и хирургического лечения рака прямой кишки. / Н.Н. Коротких, М.С. Ольшанский // - Российский медико-биологический вестник. -2011. - №3.

66. Крашенков О.П. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком (обзор литературы). / Крашенков О.П., Иваников И.О., Константинова Ю.С., Кочеткова Я.И., Крашенкова А.П., Виноградова Н.Н. // - Доказательная гастроэнтерология. – 2021 - №10(1). – С.17–29.

67. Курпешев, О.К. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей. / О.К. Курпешев, А.Ф. Цыб, Ю.С. Мардынский, Б.А. Бердов // - Рос. онкологический журнал. - 2003. - №2. - С.50-55.

68. Кучинский, Г.А. Некоторые вопросы диагностики и химиоэмболизации злокачественных новообразований печени. / Г.А. Кучинский, Е.М. Роцин, Э.Р. Виршке и др. // Материалы Международного симпозиума по сердечно-сосудистой и интервенционной радиологии. - М. - 1995. - С.112.

69. Левин, Ю.М. Основы лечебной лимфологии. / Ю.М. Левин. // - М.: Медицина. - 1986. – С.288.

70. Лужа, Д. Рентгеновская анатомия сосудистой системы. / Д. Лужа. // – Будапешт: Изд-во АН Венгрии. - 1973.

71. Мавричев, А.С. Почечно-клеточный рак. / А.С. Мавричев. // - Минск: БелЦНМИ. - 1996. – С.296.

72. Максимов, Г.К. Опыт радикального и консервативного лечения рака толстой кишки: автореф. дис. . д-ра мед. наук. / Г.К. Максимов // - Ростов н/Д. - 2001. –С.41.

73. Маманов, Н.А. Оптимизация хирургической тактики при осложненных формах рака ободочной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Н.А. Маманов // – Бишкек. – 2007. – С.25.

74. Манзюк, Л.В. Факторы, определяющие терапевтическую эффективность 5-фторурацила. / Л.В. Манзюк, Ф.В. Доненко, С.М. Ситдикова, Л.В. Мороз // - Вопросы онкологии. - 1996. - Т.42. - №2. - С.31-36.

75. Маннанов, И.С. К вопросу об определении сущности и оценки выраженности некоторых ангиографических признаков. / И.С. Маннанов, А.Ф. Цыб // - Вести рентгенологии и радиологии. - 1977. - №2. - С.79-82.

76. Мясоедов, Д.В. Местное применение химиопрепаратов и эмболизация кровеносных сосудов в комплексном лечении опухолей. / Д.В. Мясоедов, С.А. Шалимов, А.П. Кабан и др. // - Клиническая хирургия. - 1987. - №5. - С.7-9.

77. Ожиганов, Е.Л. Диагностика, клиника и лечение рецидивов рака прямой кишки: дис.... д-ра мед. наук / Е.Л. Ожиганов. // - М. - 1993. – С.438.

78. Ольшанский, М.С. Обоснование целесообразности эндоваскулярного лечения рака прямой кишки. / М.С. Ольшанский, А.И. Жданов, А.А. Глухов, Н.Н. Коротких, В.В. Евтеев // - Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2012. - Т.V. - №4. – С.644-647.

79. Ольшанский, М.С. Эндоваскулярное лечение местно-распространенного рака прямой кишки с учетом особенностей ее кровоснабжения (обзор литературы и собственные наблюдения). / М.С. Ольшанский, Н.Н. Коротких, Е.Н. Понамарева, О.В. Казарезов // - Онкологическая колопроктология. - 2013. - №1.

80. Павловский, А.В. Способ лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы. / А.В. Павловский, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов // Патент на изобретение № 2156137 от 20.09.2000.

81. Пальцев, М.А. Атлас патологии опухолей человека.: Учеб. пособие для системы послевузовского проф. образования врачей. / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков // - М.: Медицина. - 2005. –С.424.

82. Переводчикова, Н.И. Новые подходы к терапии колоректального рака. / Н.И. Переводчикова // Новое в терапии колоректального рака: сб. науч. работ. - М. - 2001. - С.5.

83. Петров, В.П. Лечебная тактика при раке прямой кишки. / В.П. Петров, Г.В. Лазарев, С.Н. Переходов // - Хирургия. - 2000. - №1. - С.37-40.

84. Плешаков, В.П. Химиоэмболизация печеночной артерии при метастазах рака в печень. / В.П. Плешаков, С.Б. Кардауков, И.В. Литвинов // - Паллиативная медицина и реабилитация. - 2003. - №2. - С.78.

85. Покровский, Г.А. Современные подходы к лечению рака прямой кишки. / Г.А. Покровский, Т.С. Одарюк, П.В. Царьков и др. // - Хирургия. - 1998. - №9. - С. 54-61.

86. Рабкин, И.Х. Рентгеноэндоваскулярная хирургия. / И.Х. Рабкин, А.Л. Матевосов, Л.Н. Готман // - М: Медицина. - 1987. – С.415.

87. Рахимова, О.Ю. Колоректальный рак актуальная проблема внутренней медицины. / О.Ю. Рахимова // - Клин. мед. - 2008. - №3. - С.7-12.

88. Ривкин, В.Л. Геморрой и другие заболевания заднепроходного канала. / В.Л. Ривкин, Ю.В. Дульцев, Л.Л. Капуллер. // - М.: Медицина. - 1994. – С.239.

89. Ривкин, В.Л. Современное состояние вопроса о метастазировании рака прямой и ободочной кишок. / В.Л. Ривкин, Х.Ф. Гуреева, П.В. Еропкин // - Хирургия. - 1977. - №2. - С.138-143.

90. Рощин, Е.М. Возможности регионарной химиотерапии в лечении злокачественных опухолей печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / Е.М. Рощин // - М. - 1996. – С.32.

91. Сакаева, Д.Д. Адьювантное инеоадьювантное лечение больных раком ободочной и прямой кишки. / Д.Д. Сакаева // - Практическая онкология. – 2006. – Т.6.- №2. - С.103-111.

92. Сапоницкая, Е.Б. Опухолевый некротический фактор какингибитор ангиогенеза / Е.Б. Сапоницкая, И.А. Лисняк // - Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1988. - №5. - С.62-64.

93. Секачева, М.И. Скрининг колоректального рака в России. / М.И. Секачева, В.Т. Ивашкин // - Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2003. - Т.13. - №4. - С.44-49.

94. Стукалова, О.Ю. Химиоэмболизация печеночной артерии при лечении больных с химиорезистентными метастазами колоректального рака. Обзор. / Стукалова О.Ю. Поликарпов А.А., Ищенко Р.В. // - Хирургическая практика. – 2021г. - №3. – С.61-68.

95. Таразов, П.Г. Артериальная химиоэмболизация при метастазах колоректального рака в печень. / П.Г. Таразов // - Вопросы онкологии. - 2000. - Т.46. - №5. - С.561-566.

96. Таразов, П.Г. Предоперационная артериальная химиоэмболизация при злокачественных опухолях печени: обзор литературы. / П.Г. Таразов // - Вестник хирургии. – 2001. – Т.160. - №3. – С.119-123.

97. Таразов, П.Г. Предоперационная эмболизация воротной вены при злокачественных опухолях печени: предварительные результаты. / П.Г.

Таразов, В.И. Сергеев, Д.А. Гранов и др. // - Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2002. - Т.161. - №3. - С.29-33.

98. Тарасов, В.А. Лечение злокачественных опухолей легкого и желудочно-кишечного тракта, осложненных кровотечениями. / В.А. Тарасов, Е.С. Побегалов, В.В. Ставровицкий, М.В. Виноградова, А.Ю. Литвинов // - Практическая онкология. - 2006. - Т.7. - №2. - С.94-100.

99. Тарасов, В.А. Хирургическое лечение больных метастатическим колоректальным раком. / В.А. Тарасов // - Практич. онкология. - 2005. - №2. - С.123-130.

100. Тимофеев, Ю.М. Колоректальный рак: современные аспекты диагностики и лечения. / Ю.М.Тимофеев // - Русс. мед. журнал. - 2004. - №11. - С.653-656.

101. Федоров, В.Д. Рак прямой кишки. / В.Д. Федоров // - М.: Медицина. - 1987. – С.317.

102. Харченко, В.П. Однократное предоперационное облучение больных раком ободочной кишки. / В.П. Харченко, Г.А. Панышин, Г.И. Воробьев и др. // Современное состояние проблемы колоректального рака: тез. докл. межгос. симп. - СПб. - 1993. - С.104-105.

103. Хубезов, Д.А. Эффективность МРТ в дооперационном стадировании рака прямой кишки. / Д.А. Хубезов, К.В. Пучков, Н.О. Колесникова // - Колопроктология. - 2009. - №2. - С.38-41.

104. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России: статистика, научные достижения, проблемы. / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Н.Б. Ковалев и др. // - Казанский мед. журнал. - 2000. - Т.81. - №4. - С.241-248.

105. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в Российской Федерации. / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Л.В. Ременник. - М.: Медицина. - 1995. –С. 215.

106. Чиссов, В.И. Комбинированное лечение рака прямой кишки. / В.И. Чиссов, Л.А. Вашакадзе, Т.А. Панкова и др. // Проблемы современной

онкологии: тез. докл. IV всерос. съезда онкологов. - Ростов н/Д: Феникс. - 1995. - С.478-480.

107. Чиссов, В.И. Может ли лучевая терапия улучшить результаты радикального лечения рака прямой кишки? / В.И. Чиссов, Е.С. Киселева, С.Л. Дарьялова и др. // - Хирургия. - 1988. - №6. - С.78-84.

108. Чубенко, В.А. Возможности адъювантной терапии опухолей желудочно-кишечного тракта (рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак). / В.А. Чубенко // Практическая онкология. - 2012. - Т.13. - №4. - С.249-254.

109. Шаповальянц, С.Г. Осложнения после экстренных операций на толстой кишке. / С.Г. Шаповальянц, А.А. Линденберг, Е.Н. Платонова // - Хирургия. - 2007. - №9. - С.11-14.

110. Шабунин А.В., Багателяя З.А., Коржева И.Ю., Лебедев С.С. Неотложная хирургическая помощь больным раком толстой и прямой кишки, осложненным кровотечением. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. -2017. -№12. -С.46-51.

111. Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Мункуев А.В., Радостев С.И., Новопашин А.Ю., Минакин Н.И. Эндоваскулярный гемостаз при лечении рака прямой кишки, осложненном кровотечением // В сборнике: Современные достижения онкологии в клинической практике. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Ответственный редактор А.А. Модестов. 2017. С. 199-202.

112. Югринов, О.Г. Предоперационная внутриартериальная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. / О.Г. Югринов, И.Л. Троицкий, Е.М. Браун и др. // - Украинский реферативный журнал. - 1993. – №1. – С.48–50.

113. Югринов, О.Г. Приоритетные направления развития неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии местнораспространённых опухолей основных локализаций. / О.Г. Югринов //

- Променёва диагностика, променёва терапия: сб. науч. раб. ассоц. радиологов Украины. – Киев. - 1998. - С.58-61.

114. Яицкий, Н.А. Возможности МСКТ-ангиографии в оценке лимфогенного метастазирования рака толстой кишки. / Н.А. Яицкий, В.И. Амосов, А.А. Сперанская и др. // Невский радиологический форум «Новые горизонты». - СПб. - 2007. - С.247-248.

115. Ярмоненко, С.П. Клиническая радиобиология. / С.П. Ярмоненко, А.Г. Конопляников // - М.: Медицина. - 1992. – С.318.

116. Ярмоненко, С.П. Радиобиология человека и животных. / С.П. Ярмоненко // - М.: Медицина. - 1988. – С. 451.

117. Ярмоненко, С.П. Терморрадиотерапия рака: состояние проблемы, перспективы. / С.П. Ярмоненко // Мед. радиология. - 1987. - №1. - С.10-18.

118. Audisio, R.A. Hepatic arterial embolization with microencapsulated mitomycin C for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhosis. / R.A. Audisio, R. Doci, V. Mazzaferro et al. // - Cancer. – 1990. – Vol.66. - №2. – P.228-236.

119. Berger, D.H. Hepatic artery chemoembolization or embolization for primary and metastatic liver tumors: Post-treatment management and complications. / D.H. Berger // J. Surg. Oncol. - 1995. - Vol.60. - №2. - P.116-121.

120. Beynon, J. Progress in colorectal surgery. / J. Beynon, N.D. Carr // - 2005. – P.56.

121. Bookstein, J.J. Transcatheter embolization for lower gastrointestinal bleeding. / J.J. Bookstein, M.J. Naderi, J.F. Walter // - Radiology. – 1978. – Vol.127. – P.345-349.

122. Bookstein, J.J. Transcatheter hemostasis of gastrointestinal bleeding using modified autogenous clot. / J.J. Bookstein, E.M. Chlosta, D. Foley, J.F. Walter // - Radiology. – 1974. – Vol.113. – P.277-285.

123. Bourhis, J. The biological basis for chemoradiation. In Concomitant Chemoradiation: Current Status and Future. / J. Bourhis, F. Mornex, J.J. Mazeron, J.P. Droz, M. Marty // – Paris: Elsevier. - 1999. – P.16-25.

124. Ceriati, F. Surgical treatment of left colon malignant emergencies. A new tool for operative risk evaluation. / F. Ceriati, G.D. Tebala, E. Ceriati et al. // - Hepatogastroenterology. – 2002. – Vol.49. - №46. – P.961-966.
125. Chen, H. Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. / H. Chen, J. Gross // - Cancer Treat. - 1980. - Vol.64. - №1. - P.31-40.
126. Chuang, V.P. Transcatheter arterial occlusion in the management of rectosigmoidal bleeding. / V.P. Chuang, S. Wallace, J. Zornoza, L.J. Davis // - Radiology. – 1979. – Vol.133. – P.605-609.
127. Cohen, Z. Evolution of the pelvic pouch. / Z. Cohen // Ostomy Int. - 1996. - Vol.18. - №2. - P.9-10.
128. Cuffy, M. Colorectal cancer presenting as surgical emergencies. / M. Cuffy, F. Abir, R.A. Audisio, W.E. Longo // - Surg. oncol. – 2004. – Vol.13. - №2-3. – P.149-157.
129. Darcy, M. Embolization for Lower GI Bleeding. / M. Darcy // In: Vascular Embolotherapy. A comprehensive approach. Golzarian J, Sun S, Sharaffuddin MJ (Eds), Springer-Verlag. - Berlin-Heidelberg. – 2006. – Vol.1. – P.73-86.
130. De Vita, V. Cancer. Principles and practice of oncology. / V. De Vita, T. Lawrence, S. Rosenberg // 9 the edition. - 2011.
131. Doboseru, R. The changing spectrum of lower gastrointestinal haemorrhages. / R. Doboseru, V.L. Drug, D. Azoicai et al. // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2004. – Vol.108. - №1. – P.90-93.
132. Dobson C., Nicholson A. Treatment of rectal hemorrhage by coil embolization // CardioVascular and Interventional Radiology. -1999. -Vol.22. - P.143-146.
133. Dushnitsky, T. Embolization an optional treatment for intractable hemorrhage from a malignant rectovaginal fistula: report of a case. / T. Dushnitsky, Y. Ziv, A. Peer, A. Halevy // - Dis. Colon. rectum. – 1999. – Vol.42. - №2. - P.271-273.

134. Ellis, B.G. Factors identify in ghigher risk rectal bleeding in general practice. / B.G. Ellis, M.R. Thompson // Brit. J. Gen. Pract. – 2005. – Vol.55. - №521. – P.949-955.

135. Folkman, J. Tumor angiogenesis. / J. Folkman // - Adv. Cancer Res. -1985. - Vol.19. - P.331-359.

136. Francisco R. Lower GI bleeding secondary to a stromal rectal tumor (rectal GIST). / Francisco R., Díaz G., Cadahia V., Velázquez R.F., Giganto F., González O., Rodrigo L. // - Rev Esp Enferm Dig. - 2006 May. – Vol. 98. - №5 - P.387-9.

137. Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival afterpostoperative combination treatment of rectal cancer. // New Engl. J. Med. – 1986. – Vol.315. – P.1294-1295.

138. Gevers, A.M. Endoscopic laser therapy for palliation of patients with distal colorectal carcinoma: analysis of factors in fluencing long-termoutcome. / A.M. Gevers, E. Macken, M. Hiele et al. // - Gastrointest. endosc. – 2000. – Vol.51. - №5. – P.580-585.

139. Gillen, P. Comparison of the mortality, morbidity and incidence of local recurrence in patients with rectal cancer treated by either stapled anterior resection or abdominoperineal resection. / P. Gillen, A.L. Peel // Brit. J. Surg. - 1986. - Vol.73. - №5. - P.339-341.

140. Gothlin, J. Vascular infusion in oncology. / J. Gothlin // - Acta Radiol. - 1985. - Vol.28. - №2. - P.156-158.

141. Greigor, D.H. Occult blood testing for detection of asymptomatic colon cancer. / D.H. Greigor // - Cancer. - 1971. - Vol.28. - №1. - P.131-134.

142. Guillem, J.G. Current issues in colorectal cancer surgery. / J.G. Guillem, A.M. Cohen // Semin. Oncol. - 1999. - Vol.26. - №5. - P.505-513.

143. Hackelsberger, A. Endoscopic polypectomy and management of colorectal adenomas with invasive carcinoma. / A. Hackelsberger, P. Frumorgen, H. Weiler et al. // - Endoscopy. - 1995. - Vol.27. - №2. - P.153-158.

144. Han, K.S. Prolongation of the period between biopsy and EMR can influence the nonlifting sign in endoscopically resectable colorectal cancers. / K.S. Han, D.K. Sohn, D.H. Choi et al. // - Gastrointest. Endosc. - 2008. - Vol.67. - №1. - P.97-102.

145. Holzer, B. Single and multiple interventions in ileus of the large intestine due to carcinoma. / B. Holzer, R. Schiessel // Europ. J. cancer. - 1995. - №7. - P.1379-1381.

146. Hekansson, L. Spherex (degradable starch microspheres) chemoocclusion – enhancement of tumor drug concentration and therapeutic efficacy: An overview. / L. Hekansson, A. Hekansson, O. Morales et al. // - Semin. Oncol. – 1997. – Vol.24. - №2. Suppl.6. – P.100-109.

147. Hur S., Jae H., Kim H., Chung J. Clinical outcome of transcatheter arterial embolization of colorectal arterial bleeding in 68 patients // JVIR. -2013. - Vol.24, N4. -P. S101.

148. Kettenbach, J. Drugloaded microspheres for the treatment of liver cancer: Review of current results. / J. Kettenbach, A. Stadler, I. von Katzler et al. // - Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2008. – Vol.31. - №3. – P.468-476.

149. Krook, J.E. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. / J.E. Krook, C.G. Moertel, L.L. Gunderson et al. // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol.324. – P.709-715.

150. Lewis, J.D. Endoscopy for hematochezia in patients under 50 years of age. / J.D. Lewis, C.E. Shih, D. Blecker // - Dig. Dis. Sci. – 2001. – Vol.46. - №12. – P.2660-2665.

151. Luo, Y.Q. Influence of preoperative transcatheter arterial chemoembolization on liver resection in patients with resectable hepatocellular carcinoma. / Y.Q. Luo, Y. Wang, H. Chen, M.C. Wu // - Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2002. – Vol.1. - №4. – P.523-526.

152. Malagari, K. Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Results of an open label study of

62 patients. / K. Malagari, K. Chatzimichael, E. Alexopoulou et al. // - Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2008. - Vol.31. - №2. – P.269-280.

153. Marelli, L. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. / L. Marelli, R. Stigliano, C. Triantos et al. // - Cancer Treat. Rev. – 2006. – Vol.32. - №8. – P.594-606.

154. Mathis, K.L. New developments in colorectal surgery. / K.L. Mathis, R.R. Cimo, J.H. Pemberton // Curr. Opin. gastroenterol. - 2010. - №10. - P.253-255.

155. Mc Ardle, C.S. The impact of bloodloss, obstruction and perforation on survival in patients undergoing curative resection for colon cancer. / C.S. Mc Ardle, D.C. Mc Millan, D.J. Hole // Brit. J. Surg. – 2006. – Vol.93. - №4. – P.483-488.

156. Meijer, S. Palliative cryosurgery for rectal carcinoma. / S. Meijer, F.D. Rahusen, L.G.Vanderplas // Int. J. Colorectal. Dis. – 1999. – Vol.14. - №3. – P.177-180.

157. Meyerhardt, J.A. Systemic therapy for colorectal cancer. / J.A. Meyerhardt, R.J. Mayer // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol.352. – P.476-487.

158. Mizuho, M. Experimental and clinical study of the outcomes of embolization for lung cancer. / M. Mizuho, S. Masao // J. Jap. Soc. Cancer Ther. - 1985. - Vol.20. - №1. - P.71-83.

159. Nakamura, K. Studies of anticancer treatment with an oil yanti cancer drug injected into the ligated hepatic artery for liver cancer: Preliminary report. / K. Nakamura, K. Uemura, T. Konno et al. // Nacidokulho. - 1979. - Vol.24. - P.675-682.

160. O'Connell, M.J. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation the rady after curative surgery. / M.J. O'Connell, J.A. Martenson, H.S. Wieand et al // New. Engl. J. Med. – 1994. – Vol.331. – P.502-507.

161. Park S., Kim Y. Outcome of Rectal Arterial Embolization for Rectal Bleeding in 34 Patients: A Single-Center Retrospective Study over 20 Years. // J Vasc Interv Radiol 2020 Apr 14;31(4):576-583.

162. Pham T., Tran B., Ooi K., Mykytowycz M. Super-Selective Mesenteric Embolization Provides Effective Control of Lower GI Bleeding // Radiol Res Pract 2017 22;2017:1074804.

163. Poggi G., Quaretti P., Minoia C., Bernardo G., Bonora M.R., Gaggeri R. et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatineluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. *Anticancer Res.* 2008; 28 (6B):3835–42.

164. Rachapalli V., Nagabhushan J. Massive rectal bleeding: empiric embolization of the superior rectal artery // ANZ Journal of Surgery. -2018. -Vol. 88, N1-2. -P.116.

165. Rosenkrantz, H. Postembolic colonic infarction. / H. Rosenkrantz, J.J. Bookstein, R.J. Rosen, W.B. Goff, J.F. Healy // - Radiology. – 1982. – Vol.142. – P.47-51.

166. Sack, J.L. Approach to bloody stools in adults. / J.L. Sack, C.D. Brock // J. Med. Liban. – 2001. – Vol.49. - №5. – P.288-291.

167. Saliangas, K. Treatment of complicated colorectal cancer. Evaluation of the outcome. / K. Saliangas, A. Economou, N. Nikoloudis et al. // - Tech. Coloproctol. – 2004. – Vol.8. Suppl 1. – P.199-201.

168. Sauer, R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. / R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger et al. // New Engl. J. Med. – 2003. – Vol.349. – P.258-270.

169. Sebrechts, C. Embolization in the management of lower-gastrointestinal hemorrhage. / C. Sebrechts, J.J. Bookstein // - Semin Intervent Radiol. – 1988. – Vol.5. – P.39-47.

170. Stephens, F.O. Pharmacokinetics of intra-arterial chemotherapy. / F.O. Stephens // - Recent Res. Cancer Res. - 1983. - Vol.86. - №1. - P.1-12.

171. Stephens, F.O. Why use regional chemotherapy? Principles and Pharmacokinetics. / F.O. Stephens // - Reg. Cancer Treat. - 1988. - №1. - P.4-10.

172. Sugo, H. Role of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for respectable hepatocellular carcinoma: Relation between postoperative course and the pattern of tumor recurrence. / H. Sugo, S. Futugawa, T. Beppu et al. // - World J. Surg. – 2003. – Vol.27. - №12. – P.1295-1299.

173. Tepper, J.E. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Inter group 0114. / J.E. Tepper, M.J. O'Connell, G.J.L. Petroni et al. // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol.15. – P.2030-2039.

174. Williams, N.S. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and patients survival. / N.S. Williams, M.F. Dixon, D. Johnston // Br. J. Surg. - 1983. - Vol.70. - №3. - P.150-154.

175. Willmott, N. Chemoembolization in regional cancer chemotherapy: a rationale. / N. Willmott // Cancer Treat. Rev. - 1987. - Vol.14. - P.143-156.

176. Zugczag, D. Neovascularization and tumor growth in the rabbit brain. / D. Zugczag, S. Brem, F. Robert // Am. J. Pathol. - 1988. - Vol.131. - №2. - P.74-82.