

Международный
журнал
интервенционной
кардиоангиологии

ISSN 1727-818X (Print)
ISSN 2587-6198 (Online)

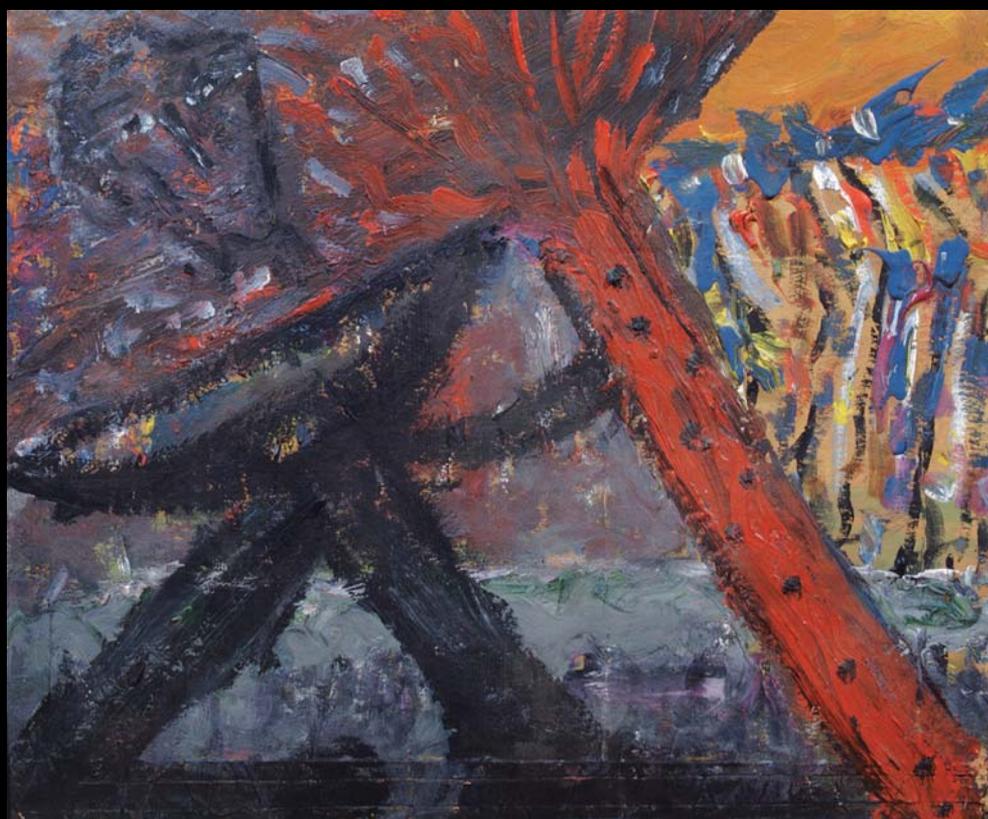
№ 56 / 57
2019

International Journal
of Interventional
Cardioangiology

Читайте в номере:

Химиоэмболизация печени
при гепатоцеллюлярном раке
и метастазах колоректального
рака

А.П. Петросян, В.В. Кучеров,
Ф.А. Трифонов, Д.О. Надинский



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ КАРДИОАНГИОЛОГИИ

№ 56/57-2019

Научно-практическое
издание Российского
научного общества
интервенционных
кардиоангиологов.
Год основания – 2002

Подписной индекс
в Объединенном каталоге
“Пресса России” – 82182

Адрес в Интернете:
www.ijic.ru

Адрес редакции:
101000 Москва,
Сверчков пер., 5
Тел. (495) 624 96 36
Факс (495) 624 67 33

Переводы статей:
Бюро переводов МЕДТРАН

Оригинал-макет:
Издательство ВИДАР

Верстка:
Ю.А. Кушель

Корректор:
Т.И. Луковская

Редакция выражает
особую признательность
доктору и художнику
Георгию Гигинейшвили
за предоставленную
возможность размещения
на обложке журнала его
работы “Интервенционная
кардиоангиология”

ISSN 1727-818X



Редакционная коллегия

Главный редактор Д.Г. Иоселиани

Заместители главного редактора:

А.М. Бабунашвили (Москва) – председатель РНОИК
С.П. Семитко (Москва)

Члены редколлегии:

А.В. Азаров (Москва)	В.В. Кучеров (Обнинск)
Д.А. Асадов (Москва)	В.П. Мазаев (Москва)
А. Ваханян (Париж, Франция)	Б. Майер (Берн, Швейцария)
Ю.Д. Волынский (Москва)	С. Мета (Майами, США)
С. Грайнс (Нью-Йорк, США)	А.Б. Миронков (Москва)
В.А. Иванов (Красногорск)	А.Н. Самко (Москва)
И.А. Ковальчук (Москва)	В.К. Сухов (Санкт-Петербург)
Я. Ковач (Лейчестер, Великобритания)	В.В. Честухин (Москва)
А.Г. Колединский (Москва)	Б.Е. Шахов (Нижний Новгород)
А. Коломбо (Милан, Италия)	А. Эрглис (Рига, Латвия)

Редакционный совет

Ю.В. Белов (Москва)	Л.С. Коков (Москва)
С.А. Бирюков (Рязань)	Д.С. Куртасов (Москва)
Е.Д. Богатыренко (ответственный секретарь)	В.В. Майсков (Москва)
П.А. Болотов (Москва)	Ж. Марко (Тулуза, Франция)
И.З. Борукаев (Нальчик)	Б.Л. Миронков (Москва)
Ж.-Ш. Верне (Бордо, Франция)	М.-К. Морис (Париж, Франция)
С.В. Волков (Москва)	А.Г. Осиев (Москва)
Д.Г. Громов (Москва)	С.-Дж. Парк (Сеул, Республика Корея)
Э. ДеМария (Сан-Диего, США)	В.Г. Плеханов (Иваново)
В.В. Демин (Оренбург)	А.В. Покровский (Москва)
К. Ди Марио (Лондон, Великобритания)	В.И. Прокубовский (Москва)
Б.И. Долгушин (Москва)	Ш. Сайто (Камакура, Япония)
О.В. Захарова (Москва)	П. Серраюс (Роттердам, Нидерланды)
Х. Зиверт (Франкфурт-на- Майне, Германия)	О.Е. Сухоруков (Москва)
И.П. Зырянов (Тюмень)	Л.С. Уанн (Милуоки, США)
В.Н. Ильин (Москва)	Ж. Фажаде (Тулуза, Франция)
С.А. Капранов (Москва)	Ф. Фонтан (Бордо, Франция)
О.Г. Каракулов (Пермь)	А.Ф. Хамидуллин (Казань)
М. Келтаи (Будапешт, Венгрия)	Н.В. Церетели (Москва)
С.Б. Кинг (Атланта, США)	И.Е. Чернышева (Москва)
Т.В. Кислухин (Самара)	В.Н. Шиповский (Москва)

INTERNATIONAL JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIOANGIOLOGY

№ 56/57-2019

“International Journal
of Interventional
Cardioangiology”.
peer-reviewed scientific
and practical journal.
Founded in 2002

Address of the Editions:

101000, Moscow,
Sverchkov per., 5
Phone (+7 495) 624 96 36
Fax (+7 495) 624 67 33

Website: www.ijic.ru

Translation:

Translation bureau
MEDTRAN

Prepared by:

VIDAR Publishing House

Computer makeup:

Yu. Kushel

Corrector:

T. Lukovskaya

Special gratitude to
George Guiguineishvili,
doctor and artist,
for the offered opportunity
to put the photocopy
of his painting
“Interventional
Cardioangiology”
on the cover
of the magazine

ISSN 1727-818X



Editorial Board

Editor-in-Chief D.G. Iosseliani

Deputy Editors-in-Chief

A.M. Babunashvili (Moscow) – President, Russian Society
of Interventional Cardioangiology
S.P. Semitko (Moscow)

Members of the Editorial Board:

A.V. Azarov (Moscow)	V.V. Kucherov (Obninsk)
D.A. Asadov (Moscow)	V.P. Mazaev (Moscow)
A. Vahanian (Paris, France)	B. Meier (Bern, Switzerland)
Yu.D. Volynsky (Moscow)	S. Mehta (Miami, USA)
C.L. Grines (New-York, USA)	A.B. Mironkov (Moscow)
V.A. Ivanov (Krasnogorsk)	A.N. Samko (Moscow)
I.A. Kovalchuk (Moscow)	V.K. Sukhov (St. Petersburg)
J. Kovac (Leicester, Great Britain)	V.V. Chestukhin (Moscow)
A.G. Koledinsky (Moscow)	B.E. Shakhov (Nizhny Novgorod)
A. Colombo (Milan, Italy)	A. Erglis (Riga, Latvia)

Editorial Council

Yu.V. Belov (Moscow)	T.V. Kislukhin (Samara)
S.A. Biriukov (Riazan)	L.S. Kokov (Moscow)
E.D. Bogatyrenko – Executive secretary	D.S. Kurtasov (Moscow)
P.A. Bolotov (Moscow)	V.V. Mayskov (Moscow)
I.Z. Borukaev (Nalchik)	J. Marco (Toulouse, France)
J.-Ch. Vernhet (Bordeaux, France)	B.L. Mironkov (Moscow)
S.V. Volkov (Moscow)	M.-C. Morice (Paris, France)
D.G. Gromov (Moscow)	A.G. Osiev (Moscow)
A. DeMaria (San-Diego, USA)	S.J. Park (Seoul, Republic of Korea)
V.V. Demin (Orenburg)	V.G. Plekhanov (Ivanovo)
C. Di Mario (London, Great Britain)	A.V. Pokrovsky (Moscow)
B.I. Dolgushin (Moscow)	V.I. Prokubovsky (Moscow)
O.V. Zakharova (Moscow)	S. Saito (Kamakura, Japan)
H. Sievert (Frankfurt-on-Main, Germany)	P. Serruys (Rotterdam, the Netherlands)
I.P. Zyrianov (Tiumen)	O.E. Sukhorukov (Moscow)
V.N. Ilyin (Moscow)	L.S. Wann (Milwaukee, USA)
S.A. Kapranov (Moscow)	J. Fajadet (Toulouse, France)
O.G. Karakulov (Perm)	F. Fontan (Bordeaux, France)
M. Keltai (Budapest, Hungary)	A.F. Khamidullin (Kazan)
S.B. King (Atlanta, USA)	N.V. Tsereteli (Moscow)
	I.E. Chernysheva (Moscow)
	V.N. Shipovsky (Moscow)

Правление Российского научного общества интервенционных кардиоангиологов

Председатель

Бабунашвили А.М., Москва

Заместители председателя

Иоселиани Д.Г., Москва
Шахов Б.Е., Нижний Новгород

Члены правления

Азаров А.В., Мытищи
Араблинский А.В., Москва
Арустамян С.Р., Москва
Асадов Д.А., Москва
Балацкий О.А., Саратов
Бобков Ю.А., Москва
Борукаев И.З., Нальчик
Болотов П.А., Москва
Бирюков С.А., Рязань
Волков С.В., Москва
Волынский Ю.Д., Москва
Ганюков В.И., Кемерово
Громов Д.Г., Москва
Демин В.В., Оренбург
Долгушин Б.И., Москва
Ерошкин И.А., Одинцово
Зырянов И.П., Тюмень
Жолковский А.В., Ростов-на-Дону
Иванов А.В., Красногорск
Иванов В.А., Красногорск
Иванов П.А., Чита
Каракулов О.Г., Пермь
Капранов С.А., Москва
Кислухин Т.В., Самара
Клестов К.Б., Ижевск
Коваленко И.Б., Белгород
Ковальчук И.А., Москва
Колединский А.Г., Москва

Коротков Д.А., Сыктывкар
Козлов К.Л., Санкт-Петербург
Козлов С.В., Екатеринбург
Коков Л.С., Москва
Куртасов Д.С., Москва
Кучеров В.В., Москва
Лопотовский П.Ю., Красногорск
Мазаев В.П., Москва
Майсков В.В., Москва
Матчин Ю.Г., Москва
Миронков А.Б., Москва
Миронков Б. Л., Москва
Осиев А.Г., Москва
Павлов П.И., Ханты-Мансийск
Петросян К.В., Москва
Плеханов В.Г., Иваново
Поляков К.В., Хабаровск
Пурсанов М.Г., Москва
Самко А.Н., Москва
Семитко С.П., Москва
Ситкин И.И., Москва
Столяров Д.П., Красноярск
Суворова Ю.В., Санкт-Петербург
Сухов В.К., Санкт-Петербург
Сухоруков О.Е., Москва
Таразов П.Г., Санкт-Петербург
Тедеев А.К., Беслан
Хамидуллин А.Ф., Казань
Чеботарь Е.В., Нижний Новгород
Чернышева И.Е., Москва
Чигогидзе Н.А., Москва
Честухин В.В., Москва
Шарабрин Е.Г., Нижний Новгород
Шиповский В.Н., Москва
Шукуров Б.М., Волгоград

101000 Москва, Сверчков пер., 5

Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии

(секретарь РНОИК Е.Д. Богатыренко)

Тел.: +7 (495) 624-96-36, +7 (495) 625 32 16

Факс: +7 (495) 624-67-33

E-mail : elenita712@gmail.com

www.rnoik.ru

ПОЧЕТНЫЕ ЧЛЕНЫ Российского научного общества интервенционной кардиоангиологии

ВАХАНЯН Алек	Париж (Франция)
ВОЛЫНСКИЙ Юрий	Москва (РФ)
ГРАЙНС Синди Л.	Детройт (Мичиган, США)
ДЕМАРИЯ Энтони Н.	Сан-Диего (Калифорния, США)
ДОРРОС Джеральд	Феникс (Аризона, США)
ИОСЕЛИАНИ Давид	Москва (РФ)
КАТЦЕН Барри Т.	Майами (Флорида, США)
КИНГ Спенсер Б., III	Атланта (Джорджия, США)
КОЛОМБО Антонио	Милан (Италия)
КОНТИ Ч. Ричард	Гейнсвил (Флорида, США)
ЛЮДВИГ Йозеф	Эрланген (Германия)
МАЙЕР Бернхард	Берн (Швейцария)
МОРИС Мари-Клод	Париж (Франция)
ПРОКУБОВСКИЙ Владимир	Москва (РФ)
РИЕНМЮЛЛЕР Райнер	Грац (Австрия)
СЕРРАЮС Патрик В.	Роттердам (Нидерланды)
СИГВАРТ Ульрих	Женева (Швейцария)
СИМОН Рюдигер	Киль (Германия)
СУХОВ Валентин	Санкт-Петербург (РФ)
ФАЖАДЕ Жан	Тулуза (Франция)
ХОЛМС Дэвид Р.-мл.	Рочестер (Миннесота, США)
ШАХНОВИЧ Александр	Нью-Йорк (Нью-Йорк, США)
ЭРГЛИС Андрейс	Рига (Латвия)

Board of the Russian Society of Interventional Cardioangiology

President

Babunashvili A.M., Moscow

Vice-Presidents

Iosseliani D.G., Moscow

Shakhov B.E., Nijny Novgorod

Members

Azarov A.V., Mytishi
Arablinsky A.V., Moscow
Arustamian S.P., Moscow
Asadov D.A., Moscow
Balatsky O.A., Saratov
Bobkov Yu.A., Moscow
Borukaev I.Z., Nalchik
Bolotov P.A., Moscow
Biriukov S.A., Riazan
Volkov S.V., Moscow
Volynsky Yu.D., Moscow
Ganiukov V.I., Kemerovo
Gromov D.G., Moscow
Demin V.V., Orenburg
Dolgushin B.I., Moscow
Eroshkin I.A., Odinstovo
Zyrianov I.P., Tiumen
Zholkovsky A.V., Rostov-on-Don
Ivanov A.V., Krasnogorsk
Ivanov V.A., Krasnogorsk
Ivanov P.A., Chita
Karakulov O.G., Perm
Kapranov S.A., Moscow
Kislukhin T.V., Samara
Klestov K.B., Izhevsk
Kovalenko I.B., Belgorod
Kovalchuk I.A., Moscow
Koledinsky A.G., Moscow

Korotkov D.A., Syktyvkar
Kozlov K.L., St. Petersburg
Kozlov S.V., Yekaterinburg
Kokov L.S., Moscow
Kurtasov D.S., Moscow
Kucherov V.V., Moscow
Lopotovsky P.Yu., Krasnogorsk
Mazaev V.P., Moscow
Mayskov V.V., Moscow
Matchin Yu.G., Moscow
Mironkov A.B., Moscow
Mironkov B.L., Moscow
Osiev A.G., Moscow
Pavlov P.I., Khanty-Mansiysk
Petrosian K.V., Moscow
Plekhanov V.G., Иваново
Poliakov K.V., Khabarovsk
Pursanov M.G., Moscow
Samko A.N., Moscow
Semitko S.P., Moscow
Sitkin I.I., Moscow
Stoliarov D.P., Krasnoyarsk
Suvorova Yu.V., St. Petersburg
Sukhov V.K., St. Petersburg
Sukhorukov O.E., Moscow
Tarazov P.G., St. Petersburg
Tedeev A.K., Beslan
Khamidullin A.F., Kazan
Chebotar E.V., Nijny Novgorod
Chernysheva I.E., Moscow
Chigoguidze N.A., Moscow
Chestukhin V.V., Moscow
Sharabrin E.G., Nijny Novgorod
Shipovsky V.N., Moscow
Shukurov B.M., Volgograd

Russia, 101000, Moscow, Sverchkov per., 5
Moscow City Center of Interventional Cardioangiology
(Secretary of RSICA E. Bogatyrenko)
Phone: +7 (495) 624 96 36, +7 (495) 625 32 16
Fax+7 (495) 624-67-33
E-mail : elenita712@gmail.com
Website: www.rnoik.ru

HONORARY MEMBERS of Russian Society of Interventional Cardioangiologiy

COLOMBO Antonio	Milan, Italy
CONTI, C. Richard	Gainesville, Florida, USA
DEMARIA Anthony N.	San-Diego, California, USA
DORROS Gerald	Phoenix, Arizona, USA
ERGLIS Andrejs	Riga, Latvia
FAJADET Jean	Toulouse, France
GRINES Cindy L.	Detroit, Michigan, USA
HOLMES David R., Jr.	Rochester, Minnesota, USA
IOSSELIANI David	Moscow, Russian Federation
KATZEN, Barry T.	Miami, USA
KING Spencer B., III	Atlanta, Georgia, USA
LUDWIG Josef	Erlangen, Germany
MEIER Bernhard	Bern, Switzerland
MORICE Marie-Claude	Paris, France
PROKUBOVSKY Vladimir	Moscow, Russian Federation
RIENMULLER Rainer	Graz, Austria
SERRUYS Patrick W.	Rotterdam, Netherlands
SHAKNOVICH Alexander	New York, New York, USA
SIGWART Ulrich	Geneva, Switzerland
SIMON Rudiger	Kiel, Germany
SUKHOV Valentin	St. Petersburg, Russian Federation
VAHANIAN Alec	Paris, France
VOLYNSKY Youry	Moscow, Russian Federation

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ АНГИОЛОГИЯ

Клинический пример успешного стентирования верхней полой вены при синдроме ее сдавления у терминального онкологического пациента

А.Г. Колединский, А.П. Серяков, Т.Ф. Ярахмедов, А.И. Загорулько, Д.В. Истрин, Т.А. Чельшева, А.Г. Каличава 9

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ НЕФРОЛОГИЯ

Влияние особенностей анатомии почечных нервов на эффективность радиочастотной абляции почечных артерий

С.С. Михайлов, Г.Г. Хубулава, К.Л. Козлов, А.Н. Шишкевич, В.С. Чирский, Ю.М. Забродская, А.Э. Пухальская 18

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Химиоэмболизация печени при гепатоцеллюлярном раке и метастазах колоректального рака

А.П. Петросян, В.В. Кучеров, Ф.А. Трифонов, Д.О. Надинский 27

Рентгенэндоваскулярные методы остановки кровотечения при опухолях шейки матки и мочевого пузыря

Ю.В. Суворова 41

CONTENTS

INTERVENTIONAL ANGIOLOGY

The Clinical Example of Successful Stenting for the Superior Vena Cava Syndrome
in a Terminal Oncological Patient

*A.G. Koledinsky, A.P. Seryakov, T.F. Yarakhmedov, A.I. Zagorulko,
D.V. Istrin, T.A. Chelysheva, A.G. Kalichava* 9

ENDOVASCULAR NEPHROLOGY

Effect of the Renal Nerves' Anatomical Features on the Efficacy
of Radiofrequency Ablation of the Renal Arteries

*S.S. Mikhaylov, G.G. Khubulava, K.L. Kozlov, A.N. Shishkevich,
V.S. Chirskiy, Yu.M. Zabrodskaya, A.E. Pukhalskaya* 18

ENDOVASCULAR ONCOLOGY

Hepatic Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma and Metastatic Colorectal Cancer

A.P. Petrosyan, V.V. Kucherov, F.A. Trifonov, D.O. Nadinsky 27

Endovascular Management of Bleeding in Patients with Cervical and Bladder Tumors

Yu.V. Suvorova 41

Клинический пример успешного стентирования верхней полой вены при синдроме ее сдавления у терминального онкологического пациента

А.Г. Колединский^{1*}, А.П. Серяков¹, Т.Ф. Ярахмедов¹,
А.И. Загорулько¹, Д.В. Истрин¹, Т.А. Чельшева², А.Г. Каличава¹

¹ СМ-клиника, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Синдром сдавления верхней полой вены является важной и актуальной проблемой в различных направлениях медицины. Осложнения многих заболеваний могут привести к развитию этого состояния, например онкологических. Неблагоприятный прогноз обусловлен высокой скоростью развития патофизиологического процесса и частой неэффективностью стандартных методов лечения. В статье представлен клинический пример применения технологий эндоваскулярной хирургии в паллиативной помощи пациенту с синдромом верхней полой вены, развившимся после прогрессирования и метастазирования почечно-клеточного рака. По нашему мнению, стентирование верхней полой вены при ее компрессии это эффективный метод лечения, который может применяться у многих пациентов и рассматриваться как способ продления жизни.

Ключевые слова: синдром верхней полой вены, стентирование, паллиативная помощь, эндоваскулярная хирургия.

The Clinical Example of Successful Stenting for the Superior Vena Cava Syndrome in a Terminal Oncological Patient

A.G. Koledinsky^{1*}, A.P. Seryakov¹, T.F. Yarahmedov¹,
A.I. Zagorulko¹, D.V. Istrin¹, T.A. Chelysheva², A.G. Kalichava¹

¹ SM-Clinic, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Superior vena cava syndrome is an important and actual challenge in various fields of medicine. The complications of many diseases can lead to this condition (e.g., cancer). The unfavourable prognosis is caused by the high rate of the pathological process and common ineffectiveness of standard treatment options. The article presents a clinical case of the endovascular surgery techniques used for palliative care in a patient with superior vena cava syndrome developed after progression and metastasis of renal cell carcinoma. In our opinion, the stenting of the compressed superior vena cava is an effective treatment option which can be used in many patients and considered as a way to prolong their life.

Keywords: superior vena cava syndrome, stenting, palliative care, endovascular surgery.

Ишемический инсульт остается социально значимым заболеванием, являясь первой по частоте причиной длительной нетрудоспособности и третьей по частоте причиной смертности у взрослого населения. Летальность при ишемическом инсульте составляет от 10 до 30%. Пациенты, пережив-

шие инсульт, длительно остаются в группе высокого риска повторных неблагоприятных неврологических и сердечно-сосудистых ишемических событий (1).

Известно, что синдром сдавления верхней полой вены (ВПВ) тяжелое, неотложное осложнение различных заболеваний, харак-

теризующееся нарушением возврата крови в бассейне ВПВ (1). Впервые данное состояние описано W. Hunter в 1758 г. у пациента с сифилитическим поражением аорты (2). Учитывая анатомические особенности ВПВ: тонкие стенки, близость лимфатических узлов, аорты, трахеи и бронхов – любой процесс в окружающих тканях может приводить к ее сдавлению и возникновению клинической симптоматики (3). На сегодняшний день онкологические заболевания являются ведущей причиной развития данного синдрома (4). Скорость развития процесса тесно коррелирует с клиническими проявлениями, зачастую обуславливая неблагоприятный прогноз заболевания. Стандартными методами лечения онкологических пациентов с синдромом ВПВ являются: симптоматическая терапия, лучевая терапия, химиотерапевтическое лечение, лечение антикоагулянтами, протезирование ВПВ (1, 5, 6).

Интервенционные методы наиболее широко используются в профилактике и лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. С развитием интервенционных методов лечения и совершенствованием эндоваскулярной техники стали появляться сообщения об успешном использовании стентов в разрешении синдрома ВПВ (6–8). Сама идея заключается в симптоматическом, механическом расширении возникшего стеноза ВПВ и улучшении оттока венозной крови, а не в воздействии на причину его возникновения как в случае лучевой или химиотерапии. Стентирование возникшего стеноза в большинстве случаев позволяет немедленно уменьшить клиническую симптоматику и тем самым дать время на этиологическое воздействие. Не следует забывать также, что зачастую данный синдром наблюдается у терминальных онкологических пациентов, которым уже не оказывают помощь профильные онкологические учреждения, и данное вмешательство может являться единственным шансом уменьшить тяжелую, омрачающую жизнь клиническую симптоматику. Преимуществами стентирования синдрома ВПВ, на наш взгляд, являются: малая травматичность вмешательства, небольшое время процедуры, отсутствие общей анестезии, небольшой срок госпитализации (больной может быть выписан на следующий день).

В отечественной литературе существует скудное число публикаций, посвященных данному методу лечения синдрома ВПВ,

между тем остается ряд вопросов: выбор вида стента, самораскрывающийся или баллонрасширяемый, длительность и вид антитромботической терапии, на которые сегодня нет однозначного ответа.

Приводим клинический пример успешного эндоваскулярного лечения (стентирования) терминального онкологического пациента с синдромом ВПВ.

Пациент Г., 46 лет (и.б. № 17Т/0479), был госпитализирован в хирургический стационар ООО «СМ-Клиника» 13.06.17 в 10.05 с жалобами на одышку в покое, нехватку воздуха, кашель с кровохарканьем, боль в горле при глотании, дисфагию, отечность лица и шеи.

Диагноз при поступлении: метастазы почечно-клеточного рака в лимфатические узлы средостения, шеи, надключичные области с двух сторон, подключичную область слева, надпочечники. Состояние после терапии сутентом, опдиво 2014–2016, прогрессирование в процессе гормонотерапии. Синдром сдавления ВПВ. Опухолевый стеноз верхнедолевого бронха слева, трахеи. Кровохарканье. Опухолевая интоксикация. РГ-ассистированная. АПК-деструкция/коагуляция опухолевых масс в трахее. АПК-реканализация левого верхнедолевого бронха от 04.04.17.

В анамнезе: курит около 30 лет по 10 сигарет в день. Со слов пациента в 2014 г. диагностирована лимфаденопатия средостения, по данным неоднократно проведенного иммуногистохимического исследования – метастазы почечно-клеточного рака. Другой патологии при обследовании не обнаружено. В Израиле проводилось лечение сутентом, опдиво – прогрессирование. В Европейской клинике выполнена биопсия, проведено молекулярно-генетическое исследование опухоли, по результатам назначена гормонотерапия. На фоне проводимого лечения отмечал кровохарканье. В последующем госпитализирован в ЦИМТ для проведения аргоноплазменной коагуляции опухоли бронха и трахеи. Постоянно принимает нольпаза 20 мг 2 р/д, ганатон 1 табл. 3 р/д, кетопрофен по 1 табл. 3 р/д при боли, дидацин 0,25 1 табл. 4 р/д.

С ноября 2014 г. по февраль 2016 г. химиотерапия, пациент получал терапию сутентом 50 мг ежедневно. С февраля 2016 г. по июль 2016 г. получал ниволюмаб.

С 23 марта по 13 апреля 2016 г. проведен паллиативный курс лучевой терапии на лимфатические узлы шеи справа в суммарной дозе 40 Гр за 15 фракций в разовой дозе 2,6 Гр (лечение проводилось на кобальте).

С 30 мая по 1 июля 2016 г. – лучевая терапия на конгломератно увеличенные лимфатические узлы средостения в суммарной дозе 45 Гр за 25 фракций в разовой дозе 1,8 Гр (по рекомендации онколога клиники Рамбам, Израиль). Несмотря на проводимую терапию, отмечалось временное улучшение с последующим прогрессированием процесса и нарастанием клинической симптоматики.

По данным МСКТ выявлен стеноз ВПВ.

Злоупотребление алкоголем отрицает, наследственность не отягощена, сахарным диабетом не страдает.

Пациент обращался в зарубежные клиники (Израиль), а также другие учреждения России в поисках способов лечения значительно отягощающего качество жизни синдрома ВПВ. Учитывая тяжесть состояния пациента, в проведении лечения было отказано. В СМ-Клинике после проведения онкоконсилиума и с учетом жизнеугрожающей ситуации предложено решение вопроса: хирургическое лечение стеноза ВПВ.

Состояние при поступлении средней степени тяжести. Температура 36,6 °С, ЧДД 28 в минуту, пульс 90–100 в минуту, АД 100/60 мм рт.ст. Сатурация 94–96% в покое. При ходьбе 92% на обеих руках. Сознание ясное. Менингеальные симптомы отсутствуют. Очаговая симптоматика не определяется. Кожа чистая, обычной окраски, влажность умеренная. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме, диурез адекватный. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание спонтанное, адекватное, жесткое, на верхушках резко ослаблено, единичные хрипы над всей поверхностью легких. Голос осипший. Визуально отмечается отек мягких тканей шеи и воротниковой зоны

На ЭКГ: ритм синусовый, правильный, вертикальная ЭОС. ЧСС 96 в минуту, резко снижен вольтаж отведений от конечностей, без очаговой патологии.

На рентгенограммах органов грудной клетки левое легкое значительно уменьшено в объеме. В прикорневой зоне, слева, обозначена инфильтрация с лучистыми контурами. Тень средостения значительно расширена, вероятнее всего, за счет увеличенных лимфатических узлов средостения. Определяется высокое стояние левого купола диафрагмы. Тени корней легких расширены, структура их не прослеживается. Справа диафрагма обычно расположена, с четкими ровными контурами. Тень сердца не дифференцируется за счет ателектаза.

По данным диагностической бронхоскопии на уровне нижней трети трахеи определяется стелющееся разрастание опухолевых тканей, ткань

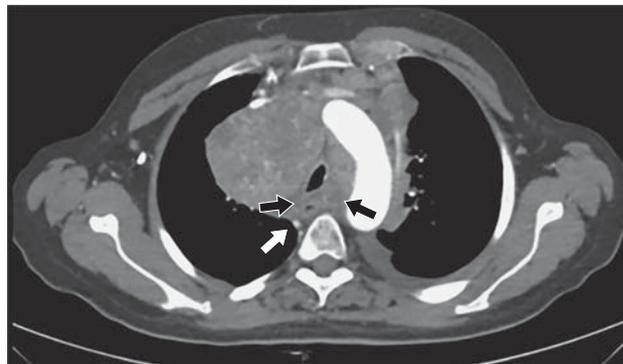


Рис. 1. МСКТ грудного отдела. Белая стрелка – просвет ВПВ. Черные стрелки – конгломераты лимфатических узлов.

отечная, очагово гиперемирована, контактно ранимая. Слева просвет нижнедолевого бронха несколько деформирован за счет оттеснения экстраорганным компонентом, устье верхнедолевого бронха полностью обтурировано опухолевыми массами, контактно выражено ранимыми. Справа в просвете слизистое содержимое с примесью прожилок крови, просвет несколько сужен за счет экстраорганный компонент. Выполнена санация путем аспирации содержимого.

На МСКТ шеи: лимфаденопатия области шеи вторичного характера, конгломерат лимфатических узлов до 38 мм.

На МСКТ грудной клетки: массивная медиастинальная лимфаденопатия с вторичными изменениями в лимфатических узлах, сдавлением и возможной инфильтрацией крупных бронхов, конгломераты лимфатических узлов размерами до 55–70 мм.

На МСКТ брюшной полости: неинкапсулированные узловы образования обоих надпочечников, имеют признаки вторичного генеза (рис. 1).

Консилиумом докторов (онкосоветом) принято решение о проведении паллиативного лечения и с учетом жизнеугрожающей ситуации, прогрессирования синдрома сдавления ВПВ рекомендована установка стента в стеноз ВПВ.

Под местной анестезией пунктирована правая общая бедренная вена, установлен интродьюсер 8 Fr (рис. 2).

Выполнена ангиография ВПВ. Визуализируется стеноз 95–99% на 1,5–2 см ниже брахиоцефалического угла.

Сразу после ангиографии по проводнику Merit Laureate Angled Stiff 0,035–260 к месту стеноза заведен проводниковый катетер Concierge MP 18 Fr. Выполнена последовательная предилатация баллонным катетером PTA Catheter Armada 35 8,0–80 давлением 2–10 атм продолжительностью 10–30 с (рис. 3–5).

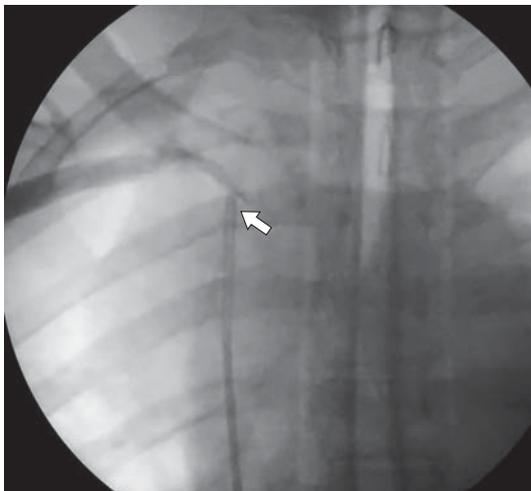


Рис. 2. Установлен интродьюсер 8 Fr. Визуализируется критический стеноз ВПВ ниже брахиоцефалического угла (стрелка).

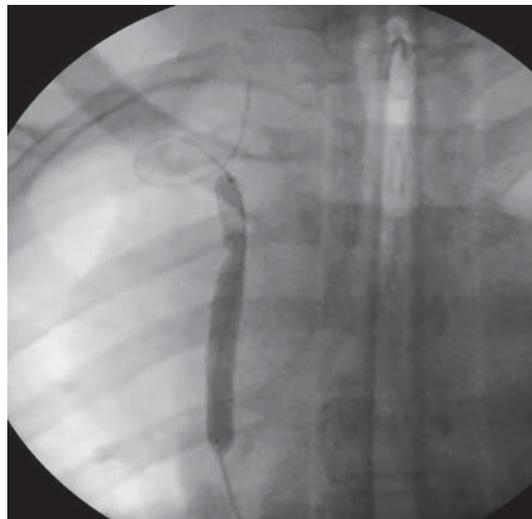


Рис. 3. Баллонная ангиопластика в зоне стеноза баллонным катетером 8 × 80 мм под давлением 5 атм.

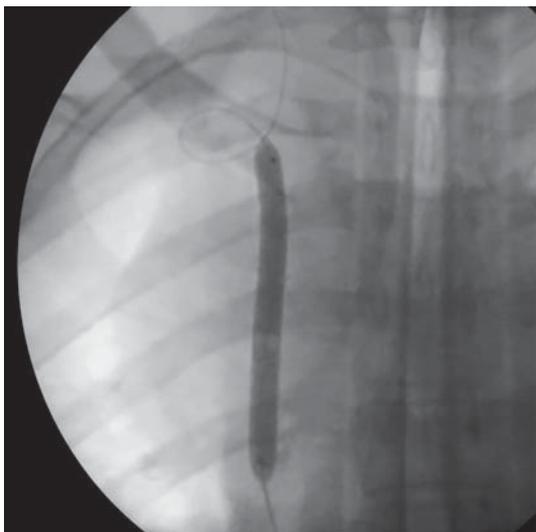


Рис. 4. Баллонный катетер расправлен под давлением 14 атм, длительность дилатации – 10 с.

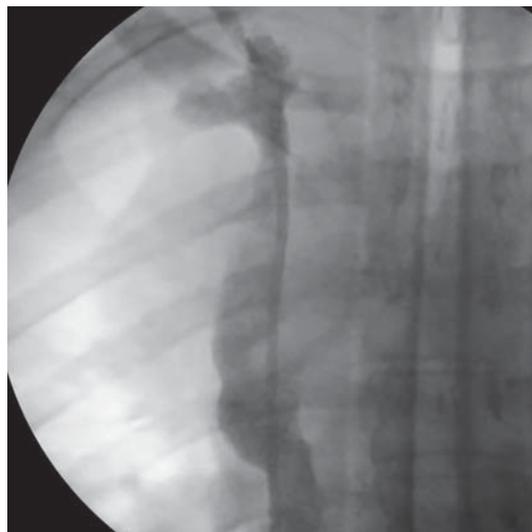


Рис. 5. Результат баллонной ангиопластики ВПВ.

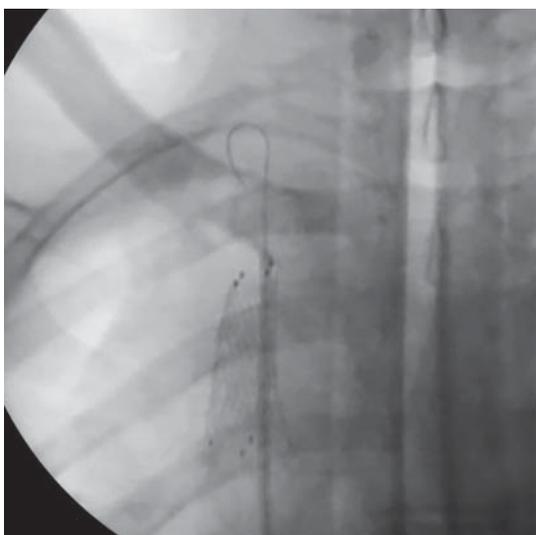


Рис. 6. Имплантация стента “Sinus” 18 × 40 мм в ВПВ.

После предварительной баллонной дилатации в области поражения было выполнено стентирование стентом Sinus 18 × 40 мм (рис. 6).

На контрольной ангиограмме хороший результат процедуры, без признаков диссекции, экстравазации, эмболии и тромбоза, полное прилегание стента. Процедура завершена, интродьюсер удален, наложена давящая повязка. Пациент в сопровождении врача отправлен в палату наблюдения (рис. 7, 8).

После проведенной эндоваскулярной реваскуляризации ВПВ у пациента заметно снизилась одышка при ходьбе. В покое ЧДД 22 в минуту. Пациент с улучшением был выписан из стационара на следующий день под амбулаторное наблюдение онколога. Рекомендовано проведение двойной дезагрегантной терапии аспирином

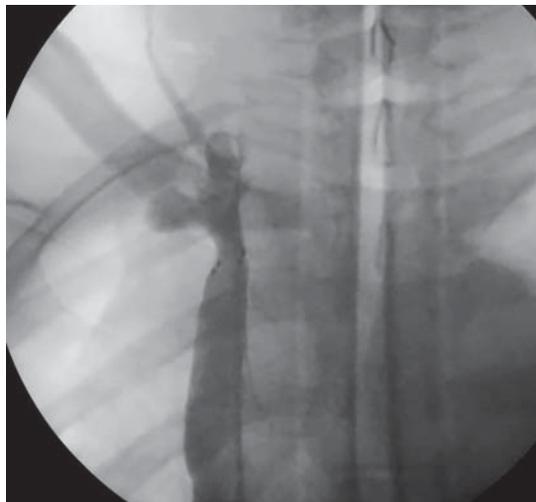


Рис. 7. Результат стентирования ВПВ. Стент расправлен. Пройодимость ВПВ восстановлена.

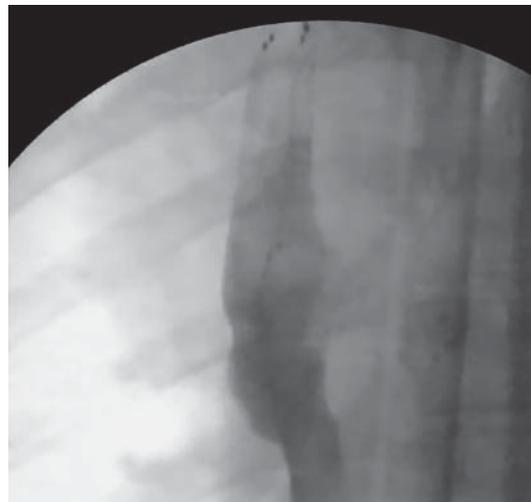


Рис. 8. Нижний край стента.

75 мг 1 раз в день и клопидогрелем 75 мг 1 раз в день, а также использование клексана по 0,4 подкожно 2 раза в день. Обязательное проведение тромбоэластографии (ТЭГ) через 1 мес.

По данным ТЭГ через 1 мес отмечалась терапевтическая гипокоагуляция. Субъективно: существенное уменьшение одышки при ходьбе, приеме пищи. Рекомендовано контрольное МСКТ через 3 мес с целью оценки состояния стентированного сегмента.

Таким образом, на данном клиническом примере показано, что стентирование ВПВ с использованием саморасширяемого стента может быть эффективным методом разрешения синдрома ВПВ, несмотря на неблагоприятный прогноз основного забо-

левания. Быстрый регресс тяжелой клинической симптоматики, малотравматичность вмешательства и отсутствие необходимости общей анестезии обусловили хороший, безопасный результат данной процедуры. Подбор антитромботической терапии с помощью современных лабораторных тестов позволил исключить тромбоз металлического стента в течение срока эндотелизации (1 мес). В результате успешное стентирование ВПВ позволило увеличить продолжительность жизни у данного пациента и дать ему шанс для продолжения противоопухолевого лечения. Безусловно, для окончательных выводов необходимо дальнейшее накопление опыта и проведение клинических исследований.

It is known that the superior vena cava (SVC) syndrome is a severe, urgent complication of various diseases characterized by affected blood return in the SVC region (1). For the first time this condition was described by W. Hunter in 1758 in a patient with a syphilitic lesion of the aorta (2). Given the anatomical features of the SVC, i.e. thin walls, close proximity of lymph nodes, aorta, trachea and bronchi, any process in the adjacent tissues can lead to its obstruction and appearance of clinical symptoms (3). Today, the malignancies are the leading cause of this syndrome (4). The rate of the process development is closely correlated with clinical manifestations, often contributing to an unfavourable prognosis of the disease. The standard treatment options for cancer patients with

SVC syndrome are as follows: symptomatic therapy, radiotherapy, chemotherapy, anticoagulant therapy, and SVC bypass grafting (1, 5, 6).

The interventional techniques are most widely used for prevention and treatment in patients with CHD. While the interventional treatment options are being developed and endovascular tools are being improved, the reports on successful stenting for SVC syndrome have become to appear (6–8). The idea itself is to provide symptomatic and mechanical expansion of the stenosed SVC and to improve the venous outflow rather than affecting the cause of its occurrence in contrast to radiotherapy or chemotherapy. In most cases, the stenting of the developed stenosis allows immediately to relieve the clinical symptoms and thus to

give time for etiological treatment. Moreover, it should not be forgotten that this syndrome is commonly observed in patients dying from cancer for whom medical care is no longer provided by specialized cancer care facilities and this intervention may be the only chance to relieve severe life-exacerbating clinical signs. In our opinion, the advantages of SVC stenting are as follows: lesser invasiveness, short procedural time, no general anesthesia, short-term hospitalization (the patient can be discharged the next day).

There are very few national publications devoted to this treatment option for SVC syndrome, meanwhile a number of questions remain, i.e. the choice of the stent type – self-expanding or balloon-expandable, duration and type of antithrombotic therapy, to which today there are no definite answers.

We present a clinical case of successful endovascular treatment (stenting) in a terminal oncological patient with SVC syndrome.

Male patient G. 46 y.o., case history #17T/0479, was admitted to the Surgical Department of LLC “SM-Clinic” on June 13, 2017 at 10:05 a.m. with complaints of dyspnea at rest, shortness of breath, cough with hemoptysis, pain in swallowing, dysphagia, swelling of the face and neck.

Diagnosis on admission: metastases of renal cell carcinoma in the lymph nodes of the mediastinum, neck, supraclavicular regions on both sides, left subclavian region, and adrenal glands. Condition after therapy with Sutent and Opdivo (2014–2016), progression while on the hormonal therapy. Superior vena cava syndrome. Tumor-induced stenosis of the left upper lobe bronchus and trachea. Hemoptysis. Tumor intoxication. Robot-assisted argon plasma coagulation (APC)/destruction of tumor masses in the trachea. APC recanalization of the left upper lobe bronchus dated April 04, 2017.

Medical history. Smoking for app. 30 years – 10 cigarettes per day. According to the patient, mediastinal lymphadenopathy was diagnosed in 2014; metastases of renal cell carcinoma were repeatedly confirmed by immunohistochemistry. No other pathology was revealed upon examination. In Israel, he was treated with Sutent and Opdivo, the disease has progressed. A biopsy was performed in the European Clinic, a molecular genetic testing of the tumor was done and hormonal therapy was prescribed. Hemoptysis while on treatment. Afterwards, he was admitted to the CIMT (Center for Innovative Medical Technologies) for argon plasma coagulation of the bronchial and tracheal masses. The patient continuously receives Nolpaza 20 mg BID, Ganaton 1 tablet

TID, Ketoprofen 1 tablet TID (for pain), and Dicynone 0.25 mg QID.

From November 2014 to February 2016, the patient received chemotherapy with Sutent 50 mg daily. From February 2016 to July 2016, the patient received nivolumab.

From March 23, 2016 to April 13, 2016, palliative radiotherapy on the right cervical lymph nodes was conducted (the total dose was 40 Gy for 15 fractions, the single dose was 2.6 Gy, cobalt-based therapy).

From May 30, 2016 to July 01, 2016, radiotherapy for the conglomerate of enlarged mediastinal lymph nodes was performed (the total dose was 45 Gy for 25 fractions, the single dose was 1.8 Gy (based on the recommendation provided by the oncologist from Rambam Hospital, Israel). Despite the treatment, there was temporary improvement followed by disease progression and increasing clinical symptoms.

MSCT revealed superior vena cava stenosis.

He denies alcohol abuse, has no evidence of hereditary problems, and does not have diabetes mellitus.

The patient seek medical help in the foreign clinics (Israel) as well as other Russian institutions searching the treatment options for superior vena cava syndrome which significantly aggravates quality of his life. Given the severity of the patient's condition, the treatment was not granted. In the SM-Clinic, given the life-threatening situation, the board of oncologists proposed the surgical treatment for the superior vena cava stenosis.

His condition on admission was moderate. Body temperature – 36.6 °C, respiratory rate – 28 per minute, pulse – 90–100 bpm, BP – 100/60 mmHg, saturation – 94–96% at rest and 92% on both arms when walking. Conscience is clear. There are no meningeal signs. No focal neurological symptoms revealed. The skin is clear and of normal color, the moisture is moderate. The abdomen is soft and painless. The bowel and bladder habits are normal, urine output is adequate. Heart tones are clear and rhythmic. Breathing is spontaneous, adequate, harsh, dramatically weakened at the apexes; there are single rales over whole lungs surface. The voice is hoarse. On visual examination, there is a swelling of the soft tissues of the neck and collar zone.

ECG showed regular sinus rhythm, the heart's electrical axis is in the vertical plane. HR – 96 bpm. The extremity lead voltage is dramatically reduced; without local pathology.

The chest X-ray shows that the dimensions of the left lung are significantly reduced. There is an infiltration with radiant contours in the left lung hilum. The mediastinal shadow is significantly expanded, most

likely due to enlarged mediastinal lymph nodes. The left diaphragm is elevated. The shadows of the pulmonary hilums are enlarged, their structure are not traced. On the right side, the diaphragm is normally located with well-defined smooth contours. The heart shadow is not differentiated due to atelectasis.

The diagnostic bronchoscopy revealed spreading growth of tumor tissue at the lower third of the trachea; the tissue is swelling, focally hyperemic, and vulnerable upon contact. The lumen of the left lower lobe bronchus is slightly deformed due to displacement by extraorganic component; the orifice of the upper lobe bronchus is completely obstructed by tumor masses which are markedly vulnerable upon contact. There is mucous content with blood-streaks on the right side of the lumen; the lumen is moderately narrowed due to the extraorganic component. The lavage was performed via aspiration of the content.

Cervical MSCT: secondary cervical lymphadenopathy, conglomeration of lymph nodes up to 38 mm.

Chest MSCT: massive mediastinal lymphadenopathy with secondary changes in the lymph nodes, compression and possible infiltration of the large bronchi, conglomeration of lymph nodes up to 55–70 mm.

Abdominal MSCT: non-encapsulated nodules in both adrenal glands with evidence of secondary nature (Fig. 1).

The council of physicians (oncology board) decided to provide palliative care and, given the life-threatening situation and progression of the superior vena cava syndrome, to recommend the stenting of the stenosed superior vena cava.

Under local anaesthesia, the right common femoral vein is punctured, and sheath introducer 8F is placed (Fig. 2).

Angiography of the superior vena cava is performed. The stenosis up to 95%–99% is visualized 1.5–2 cm below the brachiocephalic angle.

Immediately after angiography, the guiding catheter Concierge MP1 8 Fr is delivered over the wire Merit Laureate Angled Stiff 0.035–260 cm to the stenosis. Consecutive predilatation using the balloon catheter PTA Catheter Armada 35 8.0–80 (pressure 2–10 atm for 10–30 sec) was performed (Fig. 3–5).

After predilatation, the stent Sinus 18 × 40 mm was implanted in the affected area (Fig. 6).

The control angiography represented a good result of the procedure without evidence of dissection, extravasation, embolism and thrombosis; the stent apposition is complete. The procedure is finished, the sheath is removed, and the compressive bandage is applied. The patient accompanied by a physician was transferred to the ward for observation (Fig. 7, 8).

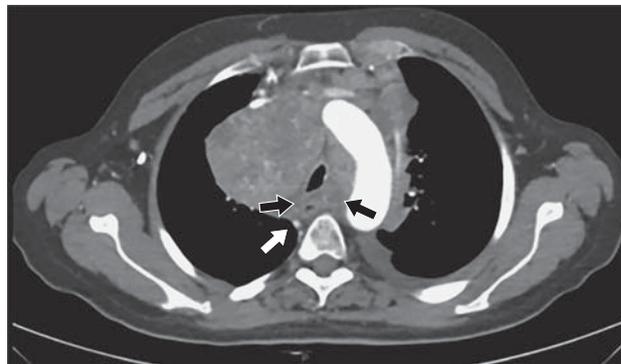


Fig. 1. Chest MSCT MCKT. White arrow – the lumen of the superior vena cava. Black arrows – the conglomerates of the lymph nodes.

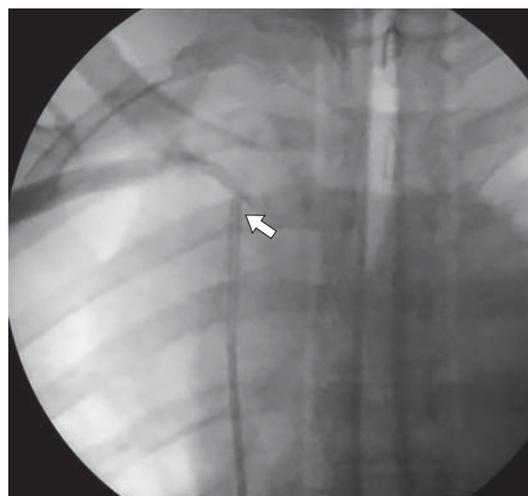


Fig. 2. A 8 Fr introducer is inserted. Critical stenosis of the SVC is seen below the brachiocephalic angle (arrow).

After endovascular revascularization of the superior vena cava, the shortness of breath decreased markedly when walking. Respiratory rate at rest is 22 per minute. The next day, the patient was discharged with improvement for outpatient follow-up by an oncologist. Dual antiplatelet therapy with aspirin 75 mg QD and clopidogrel 75 mg QD, as well as Clexane 0.4 mg subcutaneously BID are recommended. Thromboelastography (TEG) was required to be performed in 1 month.

Based on the 1-month TEG results, therapeutic hypocoagulation was found. Subjectively the patient reported significantly reduced shortness of breath while walking and eating. A 3-month follow-up MSCT is recommended to evaluate the stented segment.

Therefore, this clinical case shows that SVC stenting with a self-expanding stent can be an effective treatment option for SVC syndrome despite the unfavourable prognosis for the underlying disease. The rapid resolution of severe clinical symptoms, less invasiveness and no

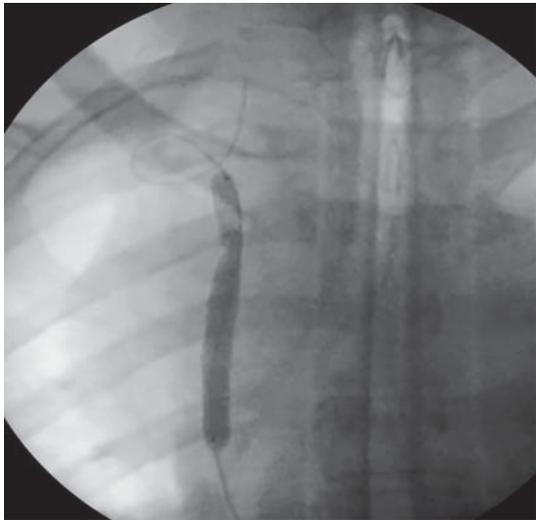


Fig. 3. Balloon angioplasty in the area of stenosis using balloon catheter 8 × 80 mm (5 atm pressure).

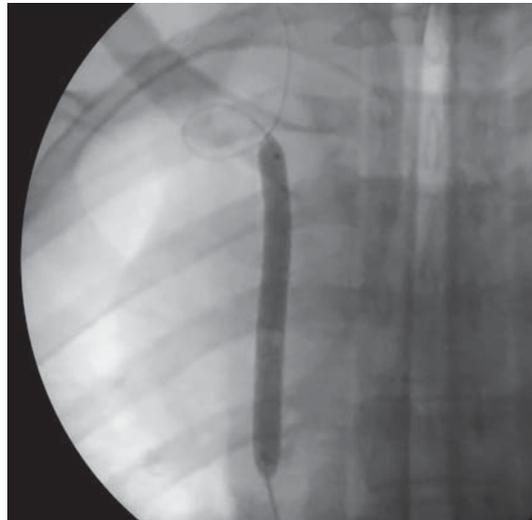


Fig. 4. Balloon catheter is deployed with 14 atm pressure, the duration of dilatation – 10 sec.

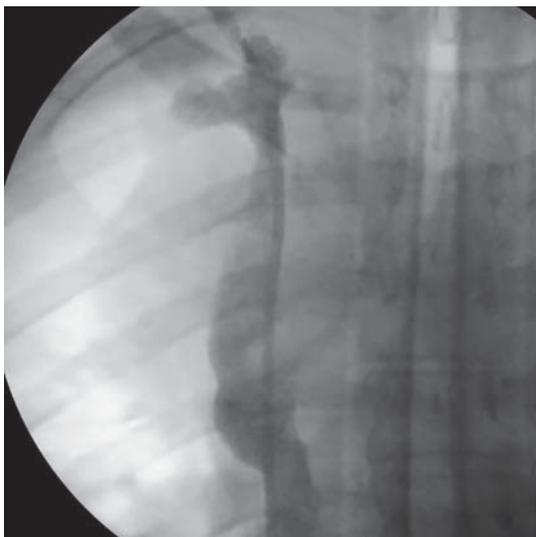


Fig. 5. Results of balloon angioplasty of the superior vena cava.

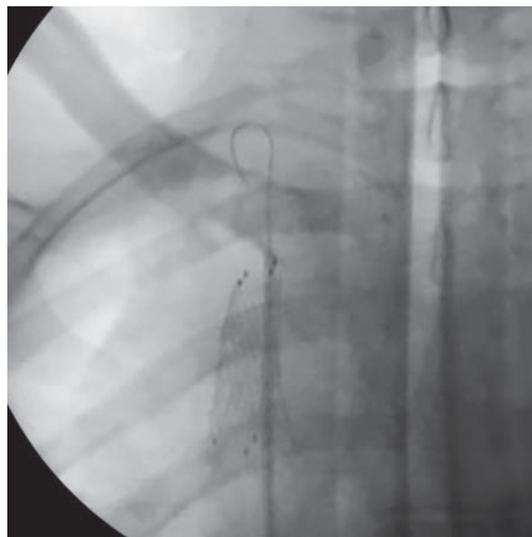


Fig. 6. "Sinus" stent (18 × 40 mm) is implanted in the SVC.

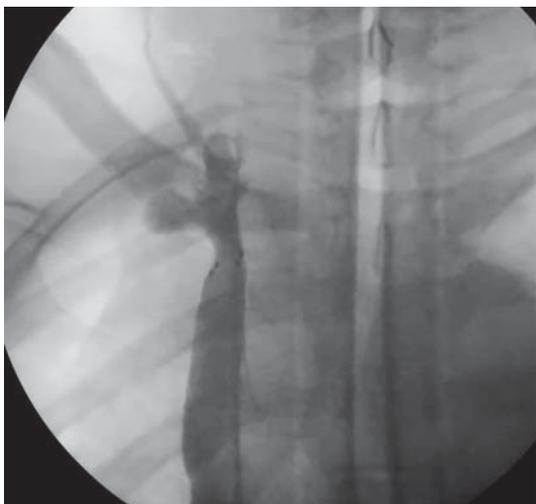


Fig. 7. Results of SVC stenting. The stent is deployed. The SVC patency is restored.

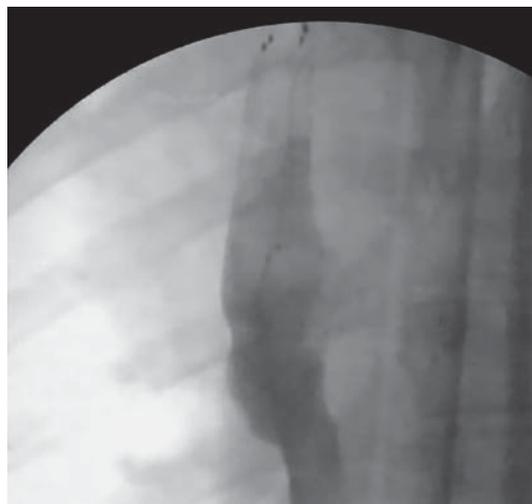


Fig. 8. The lower stent's edge.

need in general anaesthesia contributed to a good, safe result of this intervention. The selection of antithrombotic therapy using the modern laboratory tests allowed to exclude thrombosis of the metal stent during its endotelization (1 month). As a result, the success-

ful SVC stenting allowed to increase the life expectancy of this patient and gave him a chance to continue antitumor therapy. Of course, further experience need to be accumulated and clinical studies to be conducted to get definitive conclusions.

Список литературы [References]

1. Yabalom J. Oncologic Emergencies: Section 1: Superior Vena Cava Syndrome. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, 2005.
2. Проценко С.А., Новик А.В. Синдром верхней полой вены. *Практическая онкология*. 2006, 7, 108–112. Protsenko S.A., Novik A.V. Superior vena cava syndrome. *Prakticheskaya onkologiya (Practical Oncology)*. 2006, 7, 108–112. (In Russian)
3. Cheng S. Superior vena cava syndrome: a contemporary review of a historic disease. *Cardiol. Rev.* 2009, 17 (1), 16–23.
4. Ярбо У.Д., Борнштейн Р.С. Срочная медицинская помощь в онкологии: Пер. с англ. М., 1985, 49–243. Yarbro U.D., Bornstein R.S. *Oncologic Emergencies: Translated from English*. Moscow, 1985, 49–243. (In Russian)
5. Doty J.R., Flores J.H., Doty D.B. Superior vena cava obstruction: bypass using spiral vein graft. *Ann. Thorac. Surg.* 1999, 67, 1111.
6. Urruticoechea A., Mesia R., Dominguez J. et al. Treatment of malignant superior vena cava syndrome by endovascular stent insertion. Experience on 52 patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2004, 43 (2), 209–214.
7. Nicolson A.A., Ettles D.F., Arnold A. et al. Treatment of malignant superior vena cava obstruction: metal stents or radiation therapy. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1997, 8, 781.
8. Rowell N.P., Gleeson F.V. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin. Oncol.* 2002, 14, 388.

Сведения об авторах [Authors info]

Колединский Антон Геннадьевич – интервенционный кардиолог, руководитель центра стационарной кардиологии СМ-клиника “Текстильщики”, Москва.

Серяков Александр Павлович – онколог, руководитель центра онкологии, СМ-Клиника “Текстильщики”, Москва.

Ярахмедов Тахир Фидарисович – сердечно-сосудистый хирург СМ-Клиника, “Текстильщики”, Москва.

Загорюлько Алексей Иванович – сердечно-сосудистый хирург СМ-Клиника, “Текстильщики”, Москва.

Истрин Дмитрий Владимирович – кардиолог СМ-Клиника, “Текстильщики”, Москва.

Челышева Татьяна Александровна – студентка VI курса лечебного факультета ФGAOY BO Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва.

Каличава Алексей Годердзиевич – рентгенэндоваскулярный хирург, СМ-Клиника “Текстильщики”, Москва.

* **Адрес для переписки: Колединский Антон Геннадьевич** – СМ-Клиника. 109316, Москва, Волгоградский проспект, д.42, стр. 12. E-mail: koledant@mail.ru

Anton G. Koledinskiy – Interventional cardiologist, head of the Center of stationary cardiology SM-Clinic “Tekstilshchiki”, Moscow.

Aleksandr P. Seryakov – Oncologist, head of the center of Oncology SM-Clinic “Tekstilshchiki”, Moscow.

Takhir F. Yarakhmedov – Cardiovascular surgeon SM-Clinic “Tekstilshchiki”, Moscow.

Aleksey I. Zagorulko – Cardiovascular surgeon SM-Clinic “Tekstilshchiki”, Moscow.

Dmitry V. Istrin – cardiologist SM-Clinic “Tekstilshchiki”, Moscow.

Tatiana A. Chelysheva – 6-year student, Medical Department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow.

Aleksey G. Kalichava – Endovascular surgeon SM-Clinic “Tekstilshchiki”, Moscow.

* **Address for correspondence: Anton Koledinskiy** – SM-Clinic. Volgogradsky prospekt, 42, bld. 12, Moscow, 109316, Russia. E-mail: koledant@mail.ru

Статья получена 22 февраля 2019 г.
Manuscript received on February 22, 2019.

Принята в печать 29 апреля 2019 г.
Accepted for publication on April 29, 2019.

Влияние особенностей анатомии почечных нервов на эффективность радиочастотной абляции почечных артерий

С.С. Михайлов^{1*}, Г.Г. Хубулава¹, К.Л. Козлов^{1,2}, А.Н. Шишкевич¹,
В.С. Чирский¹, Ю.М. Забродская³, А.Э. Пухальская²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

³ РНХИ имени профессора А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены результаты исследования анатомии нервов почечных артерий, полученных от 13 пациентов после вскрытия. Оценены диаметр нервных волокон, их расстояние до интимы на различных участках артерии, определены наиболее оптимальные точки для выполнения ренальной денервации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная гипертензия, анатомия почечных нервов, ренальная денервация, радиочастотная абляция почечных артерий.

Effect of the Renal Nerves' Anatomical Features on the Efficacy of Radiofrequency Ablation of the Renal Arteries

S.S. Mikhaylov^{1*}, G.G. Khubulava¹, K.L. Kozlov^{1,2}, A.N. Shishkevich¹,
V.S. Chirskiy¹, Yu.M. Zabrodskaya³, A.E. Pukhalskaya²

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

³ Polenov Neurosurgical Institute, Saint Petersburg, Russia

The article presents the results from the study investigating the anatomical pathology of the renal arterial nerves from 13 patients after autopsy. The diameter of nerve fibers and their distance to arterial intima in different parts of the artery were estimated, the most optimal sites for renal denervation were determined.

Keywords: arterial hypertension, resistant hypertension, anatomy of the renal nerves, renal denervation, radiofrequency ablation of the renal arteries.

Цель исследования: изучить анатомию почечных нервов, их расположение относительно интимы почечной артерии для определения наиболее эффективных точек выполнения радиочастотной абляции.

Обоснование. Ренальная денервация является одним из наиболее изученных инструментальных методов лечения резистентной артериальной гипертензии. Однако данный метод лечения не всегда оказывается эффективным, что может быть связано с особенностями анатомии почечных нервов у различных пациентов.

Методы. Исследование основано на изучении гистологических препаратов почечных артерий, полученных от 13 пациентов после их смерти.

Результаты. Количество нервных волокон в проксимальном отделе артерии составило 43 [25,3; 51], в среднем отделе – 42 [29; 47], в дистальном – 33 [27; 40] ($p = 0,54$), диаметр нервных волокон составил 67,4 [37,7; 133,9] мкм, 59,5 [36,8; 111,7] мкм и 49 [32,3; 80,8] мкм ($p < 0,05$) соответственно. Медиана расстояния расположения нервных волокон от интимы артерии

составляла в проксимальной части артерии 2 [1,23; 3,3] мм, в средней части 1,74 [1,26; 2,73] мм, а в дистальной 1,2 [0,92; 1,87] мм соответственно ($p < 0,05$).

Выводы. Наиболее приемлемым участком с точки зрения эффективности ренальной денервации является дистальный отдел почечной артерии.

Термин “резистентная артериальная гипертензия” появился в 1960-х годах (1) и означал группу пациентов с трудно поддающейся лечению артериальной гипертензией на фоне использования 3 или более антигипертензивных препаратов различных классов, включая диуретик (2–5).

По данным мировой литературы, артериальной гипертензией страдает до 30% населения земного шара (6). Среди всех лиц, страдающих артериальной гипертензией, до 9% страдают резистентной формой (7). Также известно, что гипертония является одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, в связи с чем поддержание нормальных цифр артериального давления очень важно в жизни человека (8, 9).

Благодаря развитой фармакологической промышленности и успехам этой отрасли в течение последних десятилетий появилось довольно большое количество препаратов, позволяющих поддерживать артериальное давление на приемлемом уровне, однако таблетки не могут решить эту задачу у пациентов с резистентной гипертензией. В начале 2000-х годов появился инструментальный метод лечения резистентной гипертензии – ренальная денервация, который заключается в разрушении нервных волокон, проходящих в адвентиции почечных артерий и как следствие десимпатизации почек, что в свою очередь приводит к снижению и контролируемости артериального давления как на фоне медикаментозной терапии, так и без нее. Появившаяся возможность победить артериальную гипертензию во всех ее проявлениях вызвала большой всплеск в мировой врачебной общественности. Были проведены клинические исследования Simplicity-1 и Simplicity-2, показавшие эффективность данного метода лечения. Однако последующее за ними слепое многоцентровое рандомизированное исследование Simplicity-3 показало, что нет достоверной разницы по эффективности снижения артериального давления между консервативной терапией

и ренальной денервацией. Это, во-первых, снизило уровень оптимизма и интереса к инструментальным методам лечения гипертонии среди врачей, но также вызвало ряд дискуссий и разбирательств, посвященных вопросу “провала” нового способа лечения гипертонии. Основной мотив этих рассуждений сводился к тому, что скорее всего не всем пациентам была выполнена денервация по показаниям, не у всех пациентов по ряду причин (в том числе малый опыт оператора) процедура достигла технического успеха в виде полного разрушения нервных волокон и денервации почки. Что немаловажно, на сегодняшний день действительно нет достоверных способов оценить эффективность процедуры “на операционном столе”.

Все эти вопросы и обсуждения повлекли за собой ряд исследований, которые выявили группы пациентов, у которых выполнение ренальной денервации действительно эффективно. Также уделилось особое внимание и технике выполнения процедуры. В частности, на заре становления этой методики воздействие радиочастотного катетера производилось преимущественно в проксимальном и срединном сегментах почечной артерии. Но в одном из экспериментальных исследований на животных было показано, что выполнение воздействия в дистальной части артерии либо на ее сегментарных ветвях было более эффективно, что оценивалось концентрацией эпинефрина после процедуры в почке (10).

Также привлекла внимание работа, посвященная электрофизиологическому картированию почечных артерий с целью определить наиболее оптимальные и эффективные точки воздействия радиочастотного катетера. Результаты этой работы также показали, что денервацию целесообразно выполнять в дистальных участках почечной артерии (11).

Таким образом, возможная эффективность проводимой денервации почечной артерии сводится к анатомо-гистологическим особенностям. В частности, поскольку глубина поражающего действия радиочастотного катетера не безгранична и равна в среднем 3,5 мм, то целесообразно выполнять абляцию на тех участках артерии, где наибольшее количество нервных волокон максимально близко к поверхности внутренней стенки почечной артерии. В одной из работ на моделях собак было показано,

Таблица 1. Общие сведения о пациентах

№ п/п	Возраст, годы	Пол	Медицинский анамнез		
			артериальная гипертензия	сахарный диабет	атеросклероз других бассейнов
1	80	Ж	Да	Нет	Да
2	61	М	Да	Нет	Нет
3	56	Ж	Нет	Да	Нет
4	52	М	Нет	Да	Нет
5	76	Ж	Да	Нет	Да
6	78	М	Нет	Нет	Да
7	80	Ж	Да	Нет	Да
8	69	М	Да	Да	Да
9	81	Ж	Нет	Нет	Да
10	56	М	Нет	Да	Нет
11	77	Ж	Да	Нет	Да
12	58	М	Нет	Нет	Нет
13	69	М	Да	Нет	Нет

что наибольшее количество нервных волокон (61%) расположено на расстоянии от 1 до 2,5 мм от внутренней стенки артерии, при этом 20% волокон расположено на расстоянии от 2,5 до 3,5 мм от внутренней стенки артерии и 12% волокон – от 3,5 до 6,7 мм от внутренней стенки артерии. При этом по результатам гистологического исследования после процедуры денервации 90% разрушенных нервных волокон располагалось на расстоянии до 3,5 мм от внутренней стенки почечной артерии (12). Существует несколько работ, описывающих микроанатомию почечных артерий и нервов, но они в некоторых моментах противоречивы, например в количестве нервных волокон на различном удалении от стенки почечной артерии, что особенно актуально с позиции процедуры ренальной денервации (13, 14).

Наше исследование основано на изучении гистологических препаратов почечных артерий, полученных от 13 пациентов после их смерти. Информация о пациентах представлена в табл. 1.

Медиана возраста составила 69 [58; 78] лет. Большая часть пациентов имели атеросклероз в различных сосудистых бассейнах, у 7 в истории болезни значился диагноз артериальной гипертензии.

Забор материала производился во время вскрытия, при этом почечная артерия иссекалась с максимальным количеством ткани, находящейся вокруг артерии. Изъятый материал помещался для фиксации в забуференный 10% раствор формалина. Использовалась стандартная проводка по спиртам возрастающей концентрации, материал заливался в парафин. Из парафиновых блоков

изготавливались поперечные серийные срезы артерий толщиной 5–7 мкм. Была использована окраска гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось на парафиновых срезах по стандартному протоколу с демаскировкой антигена в водяной бане в цитратном буфере. Для выявления нервов в стенке почечной артерии использовались первичные антитела к нейрофиламентам – NF (DBS) в разведении 1:100 и полимерная система детекции EnVision (Dako). Для визуализации антигена использовался раствор диаминобензидина (ДАБ) фирмы Dako. Положительная иммуногистохимическая реакция проявлялась в виде коричневого окрашивания аксонов нервов.

После покраски полученные препараты сканировались при увеличении 200 в руч-

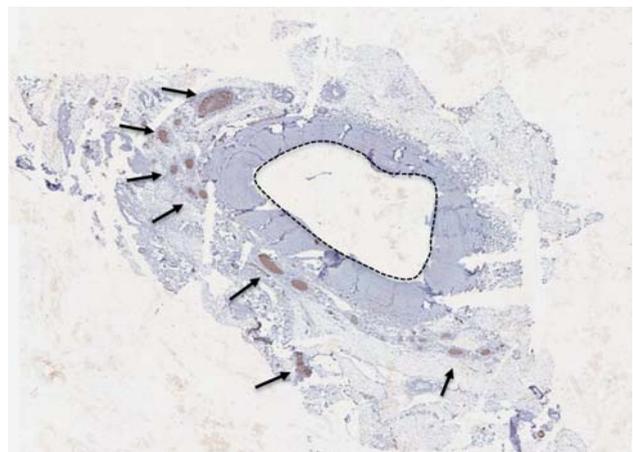


Рис. 1. Пример сканированного препарата почечной артерии (стрелками обозначены нервные волокна, пунктиром – интима артерии).

Таблица 2. Диаметр нервных волокон в различных отделах артерии

Отдел	Количество нервных волокон (всего)		Диаметр нервных волокон, мкм							
			до 50	от 50 до 100	от 100 до 150	от 150 до 250	от 250 до 500	от 500 до 1000	от 1000 до 1500	более 1500
Проксимальный	522	число	181	167	68	60	31	11	3	1
		доля, %	34,67	31,99	13,03	11,49	5,94	2,11	0,57	0,19
Средний	573	число	239	172	80	45	31	6	0	0
		доля, %	42	30	14	8	5	1	0	0
Дистальный	468	число	240	143	34	28	21	1	1	0
		доля, %	51	31	7	6	4	0	0	0

Таблица 3. Расстояние от нервных волокон до интимы в разных отделах артерии

Отдел	Количество нервных волокон (всего)		Диаметр нервных волокон, мкм			
			до 3,5	от 3,5 до 6	от 6 до 10	более 10
Проксимальный	522	число	407	88	19	8
		доля, %	77,97	16,86	3,64	1,53
Средний	573	число	487	63	23	0
		доля, %	85	11	4	0
Дистальный	468	число	453	14	1	0
		доля, %	97	3	0	0

ном режиме в светлом поле на сканирующем микроскопе Pannoramic Midi (рис. 1) для автоматического сканирования препаратов – 3DHISTECH (Венгерская Республика).

Полученные в ходе сканирования изображения оценивались при помощи программы CaseViewer. Полученные результаты заносились в общую базу для дальнейшего статистического анализа, который был выполнен в программе IBM SPSS Statistics for Mac с использованием стандартных пакетов.

Основной задачей данного исследования явилось выявление возможных различий в проксимальном, среднем и дистальном участках почечной артерии, которые могли бы повлиять на эффективность ренальной денервации. Оценивались такие параметры, как диаметр и толщина стенки артерии, количество нервных волокон в паравазальном пространстве, их диаметр и расстояние до интимы артерии.

Толщина стенки артерии на исследуемых участках не различались и составила в среднем 1 мм, при этом наблюдалось уменьшение диаметра артерии от центра к периферии – в проксимальном отделе 1,03 [0,97; 1,1] мм, в среднем отделе 0,99 [0,95; 1,1] мм, в дистальном отделе 0,9 [0,89; 1,03] мм ($p < 0,05$). Поскольку на предметном стекле артерия, как правило, не имела форму правильного круга, то диаметр рассчитывался по формуле $P/3,14$, где P – длина окружности.

Количество нервных волокон в проксимальном отделе составило 43 [25,3; 51],

в среднем отделе 42 [29; 47], в дистальном отделе 33 [27; 40] ($p = 0,54$), диаметр нервных волокон составил 67,4 [37,7; 133,9] мкм, 59,5 [36,8; 111,7] мкм и 49 [32,3; 80,8] мкм ($p < 0,05$) соответственно. Как видно, средний диаметр и количество нервных волокон в проксимальной части были больше, нежели в дистальной. Также наибольшее количество нервных волокон было диаметром до 50 мкм и составило 32, 30 и 30% в проксимальном, среднем и дистальном участках артерии соответственно. При этом в проксимальном участке почти в 3% случаев наблюдались нервные волокна диаметром более 500 мкм, чего не было в среднем и дистальном отделах (табл. 2).

Медиана расстояния расположения нервных волокон от интимы артерии составляла в проксимальной части артерии 2 [1,23; 3,3] мм, в средней части 1,74 [1,26; 2,73] мм, а в дистальной 1,2 [0,92; 1,87] мм соответственно ($p < 0,05$). Также был проведен анализ количества нервных волокон на разных расстояниях от интимы артерии (табл. 3).

Учитывая данные литературы, указывающие на то, что глубина разрушающего действия радиочастотного катетера не превышает 3,5 мм, то наиболее приемлемым участком с точки зрения эффективности ренальной денервации является дистальный отдел почечной артерии, где наблюдается наибольшее количество нервных волокон на указанном расстоянии, в отличие от проксимального и среднего сегментов (рис. 2).

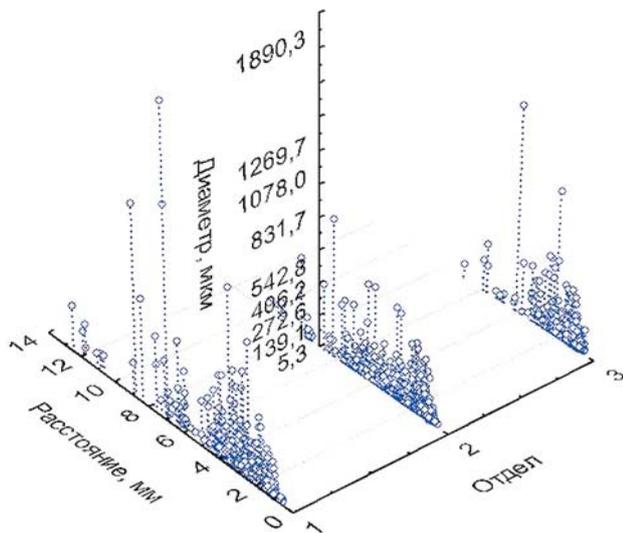


Рис. 2. Диаметр нервных волокон и расстояние до интимы в проксимальном (1), среднем (2) и дистальном отделах артерии.

Objective. To investigate the anatomy of the renal nerves and their location relative to the renal artery intima for determination the most effective points for radiofrequency ablation.

Rationale. Renal denervation is one of the most investigated instrumental method of treatment for resistant arterial hypertension. However, this treatment option is not always effective, which may be related to the anatomical features of the renal nerves in various patients.

Methods. This study is based on the investigation of post-mortem tissue slides of renal arteries obtained from 13 patients.

Results. The number of the nerve fibers was as follows: the proximal part of the artery – 43 [25.3–51], the middle part of the artery – 42 [29–47] and the distal part of the artery – 33 [27–40] ($p = 0.54$). The diameter of the nerve fibers was as follows: proximal part of the artery – 67.4 [37.7–133.9] μm , the middle part of the artery – 59.5 [36.8–111.7] μm , and the distal part of the artery – 49 [32.3–80.8] μm ($p < 0.05$). The median distance between the nerve fibers and arterial intima was 2 [1.23–3.3] mm in the proximal part of the artery, 1.74 [1.26–2.73] mm in the middle part of the artery, and 1.2 [0.92–1.87] mm in the distal part of the artery, respectively ($p < 0.05$).

Conclusions. The distal part of the renal artery is the most acceptable site from the point of view of renal denervation efficacy.

The term “resistant arterial hypertension” appeared in the 1960s (1) and indicated the

Однако даже соблюдение анатомических критериев выполнения ренальной денервации и нанесение наибольшего количества точек воздействия катетера в дистальных участках почечной артерии не может дать 100% гарантии успеха процедуры, поскольку у ряда пациентов имеются нервные волокна, расположенные далее 3,5 мм от интимы артерии и как следствие не разрушающиеся в ходе операции. К сожалению, на сегодняшний день не существует достоверных способов при жизни пациента узнать анатомию его почечных нервов, в связи с чем необходим поиск новых методов прогнозирования успеха процедуры ренальной денервации, учитывающих не только морфологические особенности, но и другие факторы.

population of patients with refractory arterial hypertension while 3 or more antihypertensive agents from different classes, including a diuretic, are used (2, 3, 4, 5).

According to the world literature data, up to 30% of the global population suffers from arterial hypertension (6). Among all persons with arterial hypertension, up to approximately 9% have refractory type of this disease (7). Moreover, the arterial hypertension is known to be one of the main risk factors for cardiovascular complications and mortality, and, therefore, maintaining the normal blood pressure is very important in human life (8, 9).

Due to the advanced pharmacological industry and success in this field over recent decades, a rather large number of drugs have appeared that allow to maintain blood pressure at an acceptable level, but the drug therapy can not solve this problem in patients with resistant arterial hypertension. In the early 2000s, an instrumental method of treatment for resistant arterial hypertension appeared – renal denervation, that involves destruction of nerve fibers locating in the adventitia of the renal arteries and, as a consequence, renal sympathetic denervation, which in turn leads to decrease and manageability of blood pressure while the drug therapy is used or not. The appeared opportunity to control arterial hypertension in all its manifestations induced a great interest in the world medical community. The clinical studies Simplicity-1 and Simplicity-2 were conducted and demonstrated that this treatment option was effective. However, the

Table 1. General information on the patients

##	Age	Sex	Medical history		
			AH	DM	Atherosclerosis of other locations
1	80	F	Yes	No	Yes
2	61	M	Yes	No	No
3	56	F	No	Yes	No
4	52	M	No	Yes	No
5	76	F	Yes	No	Да
6	78	M	No	No	Yes
7	80	F	Yes	No	Yes
8	69	M	Yes	Yes	Yes
9	81	F	No	No	Yes
10	56	M	No	Yes	No
11	77	F	Yes	No	Yes
12	58	M	No	No	No
13	69	M	Yes	No	No

subsequent blind multicenter randomized study Simplicity-3 showed that there is no significant difference in efficacy of decrease of blood pressure between the drug therapy and renal denervation. Primarily, it reduced the level of optimism and interest in instrumental methods of treatment for arterial hypertension among physicians but also induced a number of discussions and investigations on the “failure” of the new treatment option for hypertension. The main motive of these discussions was as follows: most likely, the denervation was indicated not for all patients; the procedural success represented as complete destruction of nerve fibers and renal denervation was not achieved in all patients (for a number of reasons, including surgeon’s small experience). Importantly, to date there are no reliable ways to assess the efficacy of the intervention “on the operating table”.

All these questions and discussions resulted in conducting a number of trials that identified patient populations where the renal denervation is really effective. Moreover, special attention was paid to the technique of intervention. In particular, at the early stage of this method development, a radiofrequency catheter was mainly applied in the proximal and middle parts of the renal artery. But one of the experimental animal studies showed that the ablation in the distal part of the artery or its segmental branches was more effective as measured by epinephrine concentration after intervention (10).

Moreover, an attention was paid to the article on electrophysiological mapping of the renal arteries in order to determine the most optimal and effective sites of radiofrequency ablation. The results of this work demonstrated that the

denervation is reasonable to perform in the distal parts of the renal artery (11).

Therefore, the possible efficacy of the renal arterial denervation is limited to the anatomical and histological features. In particular, since the depth of the injurious effect of radiofrequency catheter is not unlimited and is on average 3.5 mm, it is reasonable to perform ablation in those parts of the artery where the greatest number of the nerve fibers is as close as possible to the inner wall of the renal artery. One of the works in dog models showed that the greatest number of the nerve fibers (61%) is located at a distance from 1 mm to 2.5 mm from the inner arterial wall, meanwhile 20% of the nerve fibers were located at a distance from 2.5 mm to 3.5 mm from the inner arterial wall and 12% of the nerve fibers were located at a distance from 3.5 mm to 6.7 mm from the inner arterial wall. Furthermore, according to the histopathological results obtained after denervation, 90% of the destroyed nerve fibers were located at a distance of up to 3.5 mm from the inner wall of the renal artery (12). There are several works describing the microscopic anatomy of the renal arteries and nerves, but they are contradictory in some issues, for example, in relation to the number of nerve fibers at the different distances from the renal arterial wall which is especially important from point of view of the renal denervation procedure (13, 14).

Our study is based on examination of tissue slides prepared from renal arteries obtained from 13 patients after their death. The information on patients is presented in the Table 1.

The median age was 69 [58–78] years. The majority of patients had atherosclerosis in various vascular regions, 7 patients had a history of the arterial hypertension.

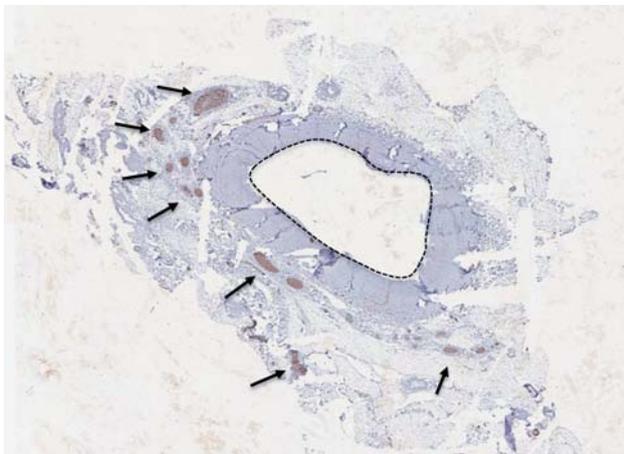


Fig. 1. An example of a scanned slide of the renal artery (arrows indicate the nerve fibers, dotted line indicates arterial intima).

The material was collected during the autopsy and the renal artery was excised with the maximum amount of the tissue around the artery. The collected material was placed in the 10% neutral buffered formalin for fixation. Standard ascending alcohol series was used, the material was embedded into paraffin. The transversal serial arterial slides with a thickness of 5–7 microns were prepared from paraffin blocks. They were stained with haematoxylin and eosin. The paraffin-embedded slides were used for immunohistochemistry in accordance with the standard protocol with antigen retrieval in a citrate buffer in a water bath. To identify nerves in the renal arterial wall, the primary antibodies to neurofilament – NF (DBS) (1:100) and polymer-based detection system EnVision (Dako) were used. Diaminobenzidine (DAB) solution by Dako was used to visualize the antigen. Positive IHC-results were manifested as brown staining of nerve axons.

After staining, the slides were scanned using the automatic microscope slide scanner Panoramic Midi 3DHISTECH (Fig. 1) (Hungarian Republic) (magnification – 200x, manual light-field mode).

The images obtained from the scanning were assessed using the software CaseViewer. The results were entered into a pooled database for further statistical analysis, which was performed in IBM SPSS Statistics for Mac using standard packages.

The primary objective of this study was to identify possible differences in the proximal, middle, and distal parts of the renal artery which could affect the efficacy of renal denervation. The diameter and thickness of the arterial wall, number of nerve fibers in the paravasal space, their diameter and distance to the arterial intima were estimated.

The thickness of the arterial wall in the examined parts did not differ and averaged 1 mm, the diameter of the artery decreased from the centre to the periphery: the proximal part – 1.03 [0.97–1.1] mm, the middle part – 0.99 [0.95–1.1] mm, the distal part – 0.9 [0.89–1.03] mm ($p < 0.05$). Since the artery placed on the slide usually did not have perfectly round shape, the diameter was calculated according to the following formula: $P/3.14$, where P is the circumference.

The number of the nerve fibers was as follows: the proximal part – 43 [25.3–51], the middle part – 42 [29–47] and the distal part – 33 [27–40] ($p = 0.54$). The diameter of the nerve fibers was as follows: proximal part of the artery – 67.4 μm [37.7–133.9], the middle part of the artery – 59.5 μm [36.8–111.7], and the distal part of the artery – 49 μm [32.3–80.8] ($p < 0.05$). As we can see, the average diameter and number of nerve fibers in the proximal part were greater than in the distal part. Moreover, the largest number of nerve fibers was up to 50 μm in diameter and their amounted to 32%, 30%, and 30% in the proximal, middle and distal parts of the artery, respectively. Meanwhile, the nerve fibers $>500 \mu\text{m}$ in diameter were observed in the proximal part (almost 3% of cases) and were not found in the middle and distal parts (Table 2).

Table 2. The diameter of the nerve fibers in different parts of the artery

Part	Number of nerve fibers (totally)		Diameter of nerve fibers, μm							
			up to 50	from 50 to 100	from 100 to 150	from 150 to 250	from 250 to 500	from 500 to 1000	from 1000 to 1500	from than 1500
Proximal	522	Number	181	167	68	60	31	11	3	1
		Portion, %	34.67	31.99	13.03	11.49	5.94	2.11	0.57	0.19
Middle	573	Number	239	172	80	45	31	6	0	0
		Portion, %	42	30	14	8	5	1	0	0
Distal	468	Number	240	143	34	28	21	1	1	0
		Portion, %	51	31	7	6	4	0	0	0

Table 3. The distance between the nerve fibers and the intima in different parts of the artery

Part	Number of nerve fibers (totally)		Distance, mm			
			up to 3.5	from 3.5 to 6	from 6 to 10	more than 10
Proximal	522	Number	407	88	19	8
		Portion, %	77.97	16.86	3.64	1.53
Middle	573	Number	487	63	23	0
		Portion, %	85	11	4	0
Distal	468	Number	453	14	1	0
		Portion, %	97	3	0	0

The median distance between nerve fibers and arterial intima was 2 [1.23– 3.3] mm in the proximal part, 1.74 [1.26–2.73] mm in the middle part, and 1.2 [0.92–1.87] mm in the distal part, respectively ($p < 0.05$). The number of

nerve fibers at different distances from the arterial intima was also analyzed (Table 3).

Given the literature data indicating that the depth of the destructive effect of radiofrequency catheter does not exceed 3.5 mm, the distal part of the renal artery where the greatest number of nerve fibers is located at a specified distance, in contrast to the proximal and middle parts, is the most acceptable site in the point of view of efficacy of renal denervation (Fig. 2).

However, even adherence to anatomical criteria when performing renal denervation and the greatest number of points for catheter applications in the distal part of the renal artery can not guarantee 100% procedural success, because some patients have nerve fibers locating further than 3.5 mm from the arterial intima and, as a result, not destroying during the intervention. Unfortunately, to date, there are no reliable ways to evaluate in-life anatomy of the renal nerves, and therefore it is necessary to search for new methods allowing to predict the successful outcome of the renal denervation, considering not only morphological features, but other factors as well.

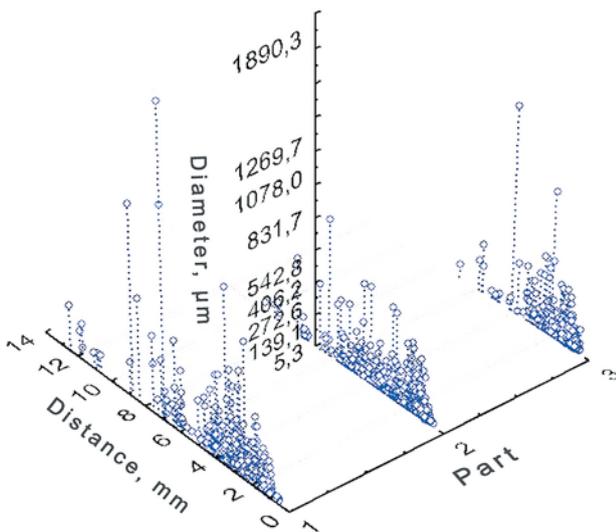


Figure 2. The diameter of the nerve fibers and the distance to the intima in the proximal (1), middle (2) and distal parts of the artery.

Список литературы [References]

1. Van Dyne J.R. Iproniazid in the treatment of resistant hypertension. A preliminary report on twenty intractable cases. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1960, 8, 454–462.
2. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure. *Res. Hypertens.* 2008, 51:1403–1419.
3. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. National Heart L. Blood Institute Joint National Committee on Prevention DE. Treatment of High Blood P and National High Blood Pressure Education Program Coordinating C The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003, 289,2560–2572.
4. Gifford R.W. Jr., Tarazi R.C. Resistant hypertension: diagnosis and management. *Ann. Intern. Med.* 1978, 88, 661–665.

5. Gifford R.W. Jr. Resistant hypertension. Introduction and definitions. *Hypertension.* 1988, 11, 1165–66.
6. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA.* 2010, 303, 2043–2050.
7. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension.* 2011, 57, 1076–1080.
8. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA.* 2010, 303, 2043–2050.
9. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J. et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int.* 2015, 88 (3), 622–632.
10. Mahfoud F., Tunev S., Ewen S. et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015, 66 (16), 1766–1775.

11. Mahfoud F., Edelman E.R., Böhm M. Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 64 (7), 644–646.
12. Henegar J.R., Zhang Y., De Rama R. et al. Catheter-based radiofrequency renal denervation lowers blood pressure in obese hypertensive dogs. *Am. J. Hypertens.* 2014, 27 (10), 1285–1292.
13. van Amsterdam W.A., Blankestijn P.J., Goldschmeding R., Bleys R.L. The morphological substrate for Renal Denervation: Nerve distribution patterns and parasympathetic nerves. A post-mortem histological study. *Ann. Anat.* 2016, 204, 71–79. doi:10.1016/j.aanat.2015.11.004.
14. Sakakura K., Ladich E., Cheng Q. et al. Anatomic Assessment of Sympathetic Peri-Arterial Renal Nerves in Man. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 64 (7), 635–643.

Сведения об авторах [Authors info]

Михайлов Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, старший ординатор рентгенохирургического отделения клиники хирургии (усовершенствования врачей) №1 ВМА имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург.

Хубулава Геннадий Григорьевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой и клиникой хирургии (усовершенствования врачей) №1 ВМА имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург.

Козлов Кирилл Ленарович – доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией возрастной патологии сердечно-сосудистой системы Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАН, Санкт-Петербург; профессор кафедры хирургии (усовершенствования врачей) №1 ВМА имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург.

Шишкевич Андрей Николаевич – доктор мед. наук, начальник рентгенохирургического отделения клиники хирургии (усовершенствования врачей) №1 ВМА имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург.

Чирский Вадим Семенович – доктор мед. наук, профессор, начальник Центральной патологоанатомической лаборатории МО РФ – главный патологоанатом МО РФ, начальник кафедры патологической анатомии ВМА имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург.

Забродская Юлия Михайловна – доктор мед. наук, главный научный сотрудник, заведующая научно-исследовательской лабораторией патологической анатомии РНИНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ “НИИЦ имени В.А. Алмазова” Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Пухальская Анастасия Эдуардовна – научный сотрудник лабораторий возрастной патологии сердечно-сосудистой системы Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАН, Санкт-Петербург.

* **Адрес для переписки: Михайлов Сергей Сергеевич** – Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, клиника ХУВ-1, 1944044, СПб, ул. А. Лебедева д. 6. Тел.: 8-951-675-19-15. E-mail : Mikhailov.vma@gmail.com

Serguey S. Mikhaylov – Cand. of med. sci., Senior resident, endovascular service of the Clinic of Surgery (medical post-education) №1 of S.M. Kirov, Military Medical Academy, St. Petersburg.

Guennady G. Khubulava – Doct. of med. sci., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department and the Clinic of Surgery (medical post-education) №1 of S.M. Kirov, Military Medical Academy, St. Petersburg.

Kirill L. Kozlov – Doct. of med. sci., Professor, Head of the Laboratory of age-related cardiovascular pathology of St. Petersburg institute of bioregulation and gerontology of the North-Western branch of Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Surgery (medical post-education) №1 of S.M. Kirov, Military Medical Academy, St. Petersburg.

Andrey N. Shishkevich – Doct. of med. sci., Head of the Endovascular service of the Clinic of Surgery (medical post-education) №1 of S.M. Kirov, Military Medical Academy, St. Petersburg.

Vadim S. Chirsky – Doct. of med. sci., Professor, Chief of the Central laboratory of pathological anatomy of the Ministry of Defense of RF, Chief Pathological anatomist of the Ministry of Defense of RF, Chief of the Department of Pathological anatomy of S.M. Kirov, Military Medical Academy, St. Petersburg.

Yulia M. Zabrodskaya – Doct. of med. sci., Chief Research worker, Head of the Research laboratory of Pathological anatomy of A.L. Polenov Russian Reserach Institute of Neurosurgery – the branch of the Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of RF, St. Petersburg.

Anastasia E. Pulhalskaya – Research worker of the Laboratory of age-related cardiovascular pathology of St. Petersburg institute of bioregulation and gerontology of the North-Western branch of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg.

* **Address for correspondence: Dr. Sergey Mikhaylov** – S.M. Kirov Military Medical Academy, Extension Surgery Clinic for Medical Practitioners (KHUV-1). 6, Lebedeva str., St. Petersburg, 1944044, Russia. Phone: +7-951-675-19-15. E-mail: Mikhailov.vma@gmail.com

Статья получена 18 марта 2019 г.
Manuscript received on March 18, 2019.

Принята в печать 29 апреля 2019 г.
Accepted for publication on April 29, 2019.

Химиоэмболизация печени при гепатоцеллюлярном раке и метастазах колоректального рака

А.П. Петросян*, В.В. Кучеров, Ф.А. Трифионов, Д.О. Надинский

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России, Обнинск, Россия

Химиоэмболизация печени – это метод эндоваскулярного лечения, за короткий период времени показавший высокую эффективность при первичном раке печени и дающий хорошие результаты при метастазах колоректального рака в печень. В обзоре представлены история развития метода и результаты многих авторов, работающих в этом направлении.

Ключевые слова: химиоэмболизация, гепатоцеллюлярный рак, метастазы колоректального рака.

Hepatic Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma and Metastatic Colorectal Cancer

A.P. Petrosyan*, V.V. Kucherov, F.A. Trifonov, D.O. Nadinsky

A.F. Tsyb Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Chemoembolization of the liver is a method of endovascular management, that quickly proved to be highly effective in patients with primary liver cancer and provides good results in patients with colorectal liver metastases. The review presents the history of this method's development and the results of numerous authors working in this field.

Keywords: chemoembolization, hepatocellular cancer, metastases of colorectal cancer.

Химиоэмболизация – один из методов регионарной терапии опухолей различных локализаций. Метод основан на локальной химиотерапии злокачественных новообразований путем эмболизации питающей опухоль артерии эмболизирующим материалом, содержащим противоопухолевый препарат. Химиоэмболизация печени (ХЭПА, Transcatheter arterial chemoembolization, TACE, ТАХЭ) – одна из рентгенэндоваскулярных методик, рекомендованная во всем мире как метод лечения гепатоцеллюлярного рака и метастазов колоректального рака в печень (1).

Условно химиоэмболизацию печени можно разделить на масляную химиоэмболизацию и химиоэмболизацию при помощи лекарственно-насыщаемых микросфер. В первом случае химиопрепарат смешивают с масляным контрастным веществом

(Липиодол) и вводят в опухолевые сосуды, в результате чего химиопрепарат задерживается в ткани опухоли, а масляный раствор постепенно выводится из ткани печени. В результате масляной химиоэмболизации наступает временная эмболизация, что позволяет повторять курсы лечения неоднократно. При химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами (ХЭПА-ЛНМ) время воздействия химиопрепарата на опухоль возрастает, однако наступает постепенное окклюзирование сосудов, что делает невозможным выполнение повторных курсов лечения (2).

Цель данного обзора: продемонстрировать возможности ХЭПА при гепатоцеллюлярном раке и метастазах в печень при колоректальном раке и ознакомить читателя с последними клиническими рекомендациями по применению ХЭПА.

Введение

Печень – непарный орган, самая большая железа в теле человека (в среднем весит 1500 г). Расположена печень непосредственно под диафрагмой, в верхней части брюшной полости справа, так что лишь сравнительно небольшая часть органа заходит у взрослого влево от средней линии. Функции печени многообразны. Она является, прежде всего, крупной пищеварительной железой, вырабатывающей желчь, которая по выводящему протоку поступает в двенадцатиперстную кишку. Ей свойственна барьерная функция, она участвует во всех видах обмена, также ей приписывают гормональные функции (3).

Печень обладает двойным кровоснабжением: приблизительно 70% крови поступает из воротной вены, остальная часть – из печеночной артерии. По ветвям печеночной вены кровь отводится в нижнюю полую вену. Такой тип кровоснабжения приводит к тому, что у 1/3 всех онкологических больных независимо от локализации первичной опухоли обнаруживаются метастазы в печень. А связано это в первую очередь с тем, что основным путем проникновения метастазов в печень является система воротной вены, поэтому все злокачественные опухоли, связанные с этой системой (желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, желчный пузырь, органы малого таза), могут быть источниками метастазов в печени. Интересным фактом является то, что в отличие от здоровой паренхимы кровоснабжение опухолевых узлов в печени на 95% осуществляется из бассейна печеночной артерии (4).

Важное значение для успешного выполнения рентгенэндоваскулярных вмешательств на печень имеет вариант артериальной анатомии печени. Типичная анатомия (рис. 1), при которой общая печеночная артерия

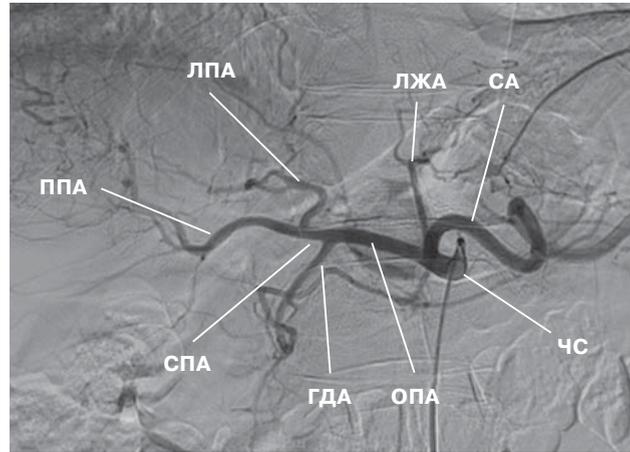


Рис. 1. Типичный вариант отхождения ветвей чревного ствола.

ЧС – чревный ствол; ОПА – общая печеночная артерия; ГДА – гастродуоденальная артерия; СПА – собственная печеночная артерия; ППА – правая печеночная артерия; ЛПА – левая печеночная артерия; ЛЖА – левая желудочная артерия; СА – селезеночная артерия.

(ОПА) отходит от чревного ствола (ЧС), отдает гастродуоденальную артерию (ГДА) и затем, продолжаясь как собственная печеночная (СПА), делится на правую (ППА) и левую (ЛПА) печеночные артерии, по данным разных авторов, наблюдается в 29–85% случаев. В остальных – имеется тот или иной вариант артериального кровоснабжения печени (5).

В своих работах, основанных на 200 аутопсий, N. Michels в 1955 г. описал 10 основных типов артериального кровоснабжения печени (см. таблицу) (6).

Предложенная N. Michels классификация является удобной для практического применения. Однако в настоящее время описано свыше 50 более редких вариантов кровоснабжения печени. Так, в своей работе П.В. Балахнин, основываясь на данных анализа более 2000 ангиограмм, описал 65 вариантов артериальной анатомии печени,

Таблица. Классификация печеночных артерий по N. Michels (1955)

Тип	Описание
1	ОПА от ЧС, отдает ГДА и затем, продолжаясь как СПА, делится на ППА и ЛПА
2	Замещающая ЛПА от ЛЖА; ОПА делится на ППА и ГДА
3	Замещающая ППА от ВБА; ОПА делится на ЛПА и ГДА
4	Замещающая ЛПА от ЛЖА; замещающая ППА от ВБА
5	Добавочная ЛПА от ЛЖА; ППА и ЛПА от СПА
6	Добавочная ППА от ВБА; ППА и ЛПА от СПА
7	Добавочная ЛПА от ЛЖА; добавочная ППА от ВБА; ППА и ЛПА от СПА
8	Замещающая ЛПА от ЛЖА; добавочная ППА от ВБА или добавочная ЛПА от ЛЖА; замещающая ППА от ВБА
9	ОПА от ВБА; от ЧС – ЛЖА и селезеночная артерия
10	ОПА от ЛЖА

не входящих в классификацию N. Michels, и показал, что при нетипичном отхождении печеночных артерий длительность химиоэмболизации печени (ХЭПА) увеличивалась на 25%, время рентгеноскопии на 50%, расход контрастного препарата на 10% по сравнению с ХЭПА при типичной анатомии (3).

История развития ХЭПА

История применения интервенционных методов в лечении опухолей печени начинается с 50-х годов прошлого века и характеризуется применением селективной химиоинфузии химиотерапевтических препаратов в печеночные артерии (ХИПА). Однако авторы отмечали отсутствие видимых результатов после лечения, в связи с чем работы по данному направлению были приостановлены. С развитием онкологии и появлением новых химиотерапевтических препаратов с 70-х годов ХИПА стала активно применяться (7). Первые работы по данному направлению продемонстрировали, что химиоинфузия приводит к равномерному распределению химиопрепарата в капиллярной сети как области расположения опухоли, так и зон регионарного метастазирования. Многие исследования показали высокую эффективность ХИПА по сравнению с системной химиотерапией. Так, в 1994 г. T. Allen-Mersh и соавт. провели рандомизированное исследование, в котором сравнили ХИПА Флоксуридином и системную химиотерапию тем же препаратом. Авторы продемонстрировали преимущество ХИПА, медиана выживаемости при которой составила 13,5 мес в отличие от системной химиотерапии – 7,5 мес (8). Однако в 2007 г. S. Mocellin и соавт. провели анализ 10 рандомизированных исследований и сделали вывод, что ХИПА не увеличивает выживаемость, и заявили о “конце эпохи ХИПА” (9). Данная статья развернула большую дискуссию среди специалистов, развивающих данное направление, и многие авторы продолжили изучение ХИПА. Тем не менее следует отметить, что в последние годы отмечается снижение частоты выполнения ХИПА во всем мире, что в первую очередь связано с внедрением ХЭПА.

Одно из первых упоминаний о применении ХЭПА принадлежит С. Regensberg и соавт., которые в 1973 г. опубликовали результаты 250 выполненных рентгенэндоваскулярных эмболизаций печеночных артерий у больных с метастазами печени взвесью кариолизина, гемостатической губки и тром-

бовара (10). Однако официальными авторами методики являются японские ученые во главе с R. Yamada (1979), которые вводили резаную желатиновую губку, насыщенную 10 мг Митомицина С или 20 мг Адриамицина, в питающую опухоль ветвь печеночной артерии при нерезектабельных опухолях печени (11).

С самого начала применения химиоэмболизации стало ясно, что эффективность ее превышает эффективность ХИПА. Однако авторы пытались найти вещество, которое позволяло бы доставлять химиопрепарат к опухолевым очагам и задерживаться в них. Т. Konno и соавт. в 1982 г. впервые применили Липиодол для доставки химиопрепарата к опухоли и стали авторами новой методики – масляной химиоэмболизации (МХЭПА) (12). Липиодол представляет собой йодированный сложный эфир, получаемый из масла маковых зерен; по фармакодинамике – это масляный рентгеноконтрастный препарат; использовался при лимфографии. Липиодол обладает двумя уникальными свойствами: абсорбирует химиопрепараты и накапливается в опухолевой ткани. Это позволяет с помощью только одного введения достигать двойного эффекта – локальной доставки химиопрепарата и временной эмболизации сосудов.

История развития ХЭПА не остановилась на Липиодоле. С 2000-х годов на рынке стали появляться лекарственно-насыщаемые микросферы (ЛНМ), способные абсорбировать растворенный химиопрепарат. Химиотерапевтические препараты загружаются и высвобождаются по механизму ионного обмена, что дает ряд преимуществ перед МХЭПА: непрерывное высвобождение лекарства, нет эффекта вымывания, более выраженный эффект эмболизации. Однако следует учитывать и отрицательные эффекты ХЭПА-ЛНМ и в первую очередь – постепенное окклюзирование сосудов, приводящее к невозможности выполнения повторных курсов лечения.

Химиоэмболизация печени

Для понимания динамики накопления химиопрепарата в опухолевой ткани, степени некроза опухоли, а также концентрации химиопрепарата в системном кровотоке следует подробнее остановиться на исследовании К. Hong и соавт., которые в 2006 г. исследовали вышеуказанные параметры на кроликах. Ими было исследовано 4 группы

	ХИПА	ХЭПА	МХЭПА	ХЭПА-ЛНМ
До введения				
Во время введения				
Через 1 час после введения				
Через 3 дня после введения				
Через 7 дней после введения				
Степень некроза опухоли	35%	35%	90%	100%

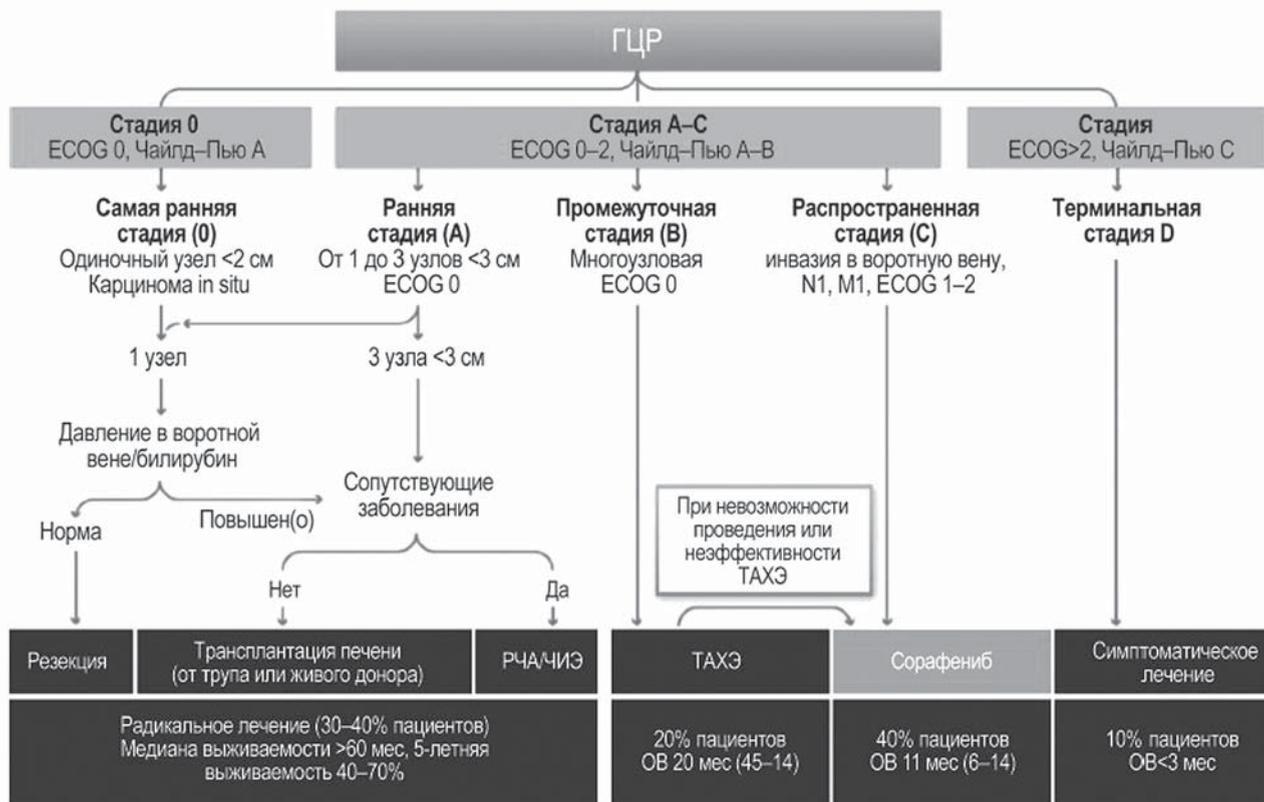
Рис. 2. Зависимость степени некроза опухоли от метода эндоваскулярного лечения.

животных: первой группе выполняли ХИПА, второй – ХЭПА, третьей – МХЭПА, четвертой – ХЭПА-ЛНМ. Во всех группах применялся химиопрепарат Доксорубицин в одинаковой дозировке. По результатам их исследований пик концентрации химиопрепарата был во всех группах одинаков и наблюдался в течение 20 мин. ХЭПА-ЛНМ позволила снизить концентрацию в системном кровотоке на 82% по сравнению с ХИПА и ХЭПА. ХЭПА-ЛНМ позволила снизить концентрацию в системном кровотоке при сравнении с МХЭПА, однако результаты не были статистически достоверными. При ХИПА концентрация химиопрепарата в опухоли была высокой лишь в момент введения и достигала 100 нмоль/г. При ХЭПА и МХЭПА максимальная концентрация химиопрепарата в опухоли отмечалась в течение первых 3 дней и достигала 250 и 360 нмоль/г соответственно. После ХЭПА-ЛНМ максимальная концентрация химиопрепарата в опухолевой ткани отмечалась в течение первых

3 дней (413 нмоль/г) и оставалась высокой (100 нмоль/г) до 7–14 дней. В этом исследовании было показано, что к степени некроза, равному 100%, может привести лишь ХЭПА-ЛНМ. В случае применения МХЭПА степень некроза достигает 90%, при использовании ХИПА и ХЭПА – 35% (рис. 2) (13).

Одним из наиболее крупных исследований, сравнивающих эффективность ХЭПА-ЛНМ и МХЭПА, является проспективное рандомизированное исследование PRECISION V. В исследование было включено 220 пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) BCLC B, Чайлд–Пью А–В. По результатам данной работы объективный ответ при использовании ХЭПА-ЛНМ был равен 52%, а при МХЭПА – 43%. Также авторы отметили, что при ХЭПА-ЛНМ меньше выражена гепатотоксичность ($p < 0,001$) и значительно более низкий уровень доксорубицин-связанных побочных эффектов ($p = 0,0001$) (14).

Независимо от того, какой вид ХЭПА используется (ХЭПА-ЛНМ или МХЭПА), у 90–



Примечание. BCLC – Барселонская система стадирования, Barcelona Clinic Liver Cancer; ЧИЭ – чрескожная инъекция этанола.

Рис. 3. Барселонская система классификации и лечения ГЦР.

100% больных наблюдается постэмболизационный синдром, основными проявлениями которого являются повышение температуры тела, боли в правом подреберье/эпигастрии, тошнота, рвота, некоторое усугубление печеночной недостаточности. К счастью, явления постэмболизационного синдрома успешно купируются симптоматической медикаментозной терапией (НПВС, обезболивающие, противорвотные препараты, гепатопротекторы и т.д.).

Осложнения при ХЭПА наблюдаются в 4–10% случаев. Некоторые авторы не классифицируют осложнения, лишь перечисляя их, другие – выделяют сосудистые и несосудистые осложнения (15–17). Однако, по нашему мнению, наиболее точна классификация А.А. Серегина, который выделяет 4 группы осложнений: 1) осложнения, связанные с нецелевым экстрапеченочным введением эмболизационного материала (острая язва желудка, острый панкреатит, острый холецистит и т.д.); 2) осложнения, обусловленные токсическим действием химиопрепаратов и контрастного вещества (анемия, прогрессирование печеночной

недостаточности, почечная недостаточность); 3) осложнения, обусловленные манипуляциями на сосудах (гематома, ложная аневризма, диссекция артерии); 4) редкие осложнения (ТЭЛА, эмболия артерий головного мозга и т.д.) (18).

ХЭПА при гепатоцеллюлярном раке

ГЦР по частоте составляет около 85% всех первичных злокачественных опухолей печени. В Российской Федерации по состоянию на 2017 г. проживали более 8 тыс. больных ГЦР, из которых до 73% диагнозов было поставлено на IV стадии заболевания. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что частота ответа на стандартную терапию у этих больных не превышает 20%, а общая выживаемость составляет 6–11 мес (19–21).

ХЭПА при ГЦР печени показала высокую эффективность во многих исследованиях. Одним из самых крупных является исследование группы авторов из Японии во главе с К. Takayasu. В данное проспективное когортное исследование было включено 8510 пациентов с нерезектабельными ГЦР.

Критериями исключения были внепеченочные метастазы и/или любое предшествующее лечение до ХЭПА. Применялась МХЭПА. По результатам исследования медиана выживаемости составила 34 мес, а 1-, 3-, 5- и 7-летняя выживаемость – 82, 47, 26, 16% соответственно (22).

ХЭПА была включена в Барселонскую систему стадирования ГЦР, или BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer, или Барселонская классификация ГЦР) (рис. 3) и рекомендована при промежуточной стадии заболевания (23).

Однако в 2018 г. Европейским обществом онкологов (ESMO – European Society for Medical Oncology) были выпущены клинические рекомендации, в которых ХЭПА рекомендована как стандартный метод лечения не только при BCLC B, но и BCLC 0 и A (самая ранняя и ранняя стадии ГЦР) (24).

В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации ХЭПА рекомендована при промежуточной стадии ГЦР (BCLC B) в качестве первой линии паллиативного лечения при нерезектабельном/неоперабельном процессе, а также в комбинации с другими методами локального и системного воздействия в период ожидания трансплантации печени.

ХЭПА при метастазах колоректального рака в печень

Метастазы колоректального рака в печень возникают более чем у 50% пациентов и являются основной причиной смерти этой категории больных. Доказано, что без лечения медиана выживаемости этих пациентов не превышает 6 мес. При этом хирургическое лечение возможно не более чем в 20–30% случаев, при проведении системной химиотерапии медиана выживаемости составляет 2 года, а 5-летняя выживаемость – 0% (19–21).

В литературе можно встретить много работ, посвященных ХЭПА при метастазах колоректального рака в печень. Одни из первых датируются 80-ми годами прошлого столетия. Так, например, M. Lorenz и соавт. в 1989 г. выполнили МХЭПА с Митомицином 40 больным. По их данным, средняя продолжительность жизни пациентов составила 12 мес, а в заключении указывалось, что МХЭПА – это относительно эффективный метод лечения (25).

В 1994 г. Т. Копо (основоположник МХЭПА) выполнил масляную химиоэмболизацию с использованием Митомицина/Аклару-

бицина 74 пациентам с метастазами колоректального рака в печень. По его данным, 1-, 2-, 5-летняя актуаральная выживаемость составила 61, 32 и 22% соответственно. Т. Копо подчеркнул, что МХЭПА – эффективная методика при метастазах колоректального рака в печень, однако показатели выживаемости в 2 раза хуже, чем при лечении ГЦР (26).

В 2009 г. J. T. Vogl и соавт. провели проспективное исследование, в котором обследовали 463 больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень, не реагирующими на системную химиотерапию. В зависимости от применяемого химиотерапевтического препарата больные были разделены на 3 группы: 1) МХЭПА с Митомицином, 2) МХЭПА с Митомицином и Гентамицином, 3) МХЭПА с Митомицином с Иринотеканом. Частичный ответ наблюдался в 14,7% случаев, стабилизация – в 48,2%, прогрессирование – в 37,1%. 1- и 2-летняя выживаемость составила 62 и 28% соответственно. Медиана выживаемости с момента выявления метастазов составила 38 мес, с начала химиоэмболизации – 14 мес (27).

Впечатляющие результаты были получены в работе G. Fiorentini и соавт. в 2010 г. В данном рандомизированном исследовании сравнивали ХЭПА-ЛНМ с системной химиотерапией по схеме FOLFIRI у больных с метастазами колоректального рака в печень. По данным авторов, общая выживаемость у больных, которым применялась ХЭПА-ЛНМ, составила 70%, а у пациентов с системной химиотерапией – 20%. Кроме того, время до прогрессирования при ХЭПА-ЛНМ составило 225 сут против 94 сут при системной химиотерапии; 2-летняя выживаемость 38% против 18%; медиана выживаемости 690 дней против 482 дней (28).

Работы представленных авторов и многих других исследователей, работающих в данном направлении, привели к тому, что в 2016 г. ESMO выпустило гайдлайны, в которых ХЭПА рекомендована для лечения метастазов в печень колоректального рака: для пациентов с поражением печени при неэффективности доступного химиотерапевтического лечения химиоэмболизация может рассматриваться в качестве лечения; химиоэмболизация при метастазах колоректального рака может включаться в более ранние линии терапии для усиления эффекта, однако в рамках клинических исследований (29).

Заклучение

ХЭПА – это безопасный метод лечения, за короткий период времени показавший высокую эффективность при первичном раке печени и дающий хорошие результаты при метастазах колоректального рака в печень.

Применение ХЭПА позволяет улучшить показатели выживаемости у больных ГЦР, а в ряде случаев приводит к понижению ста-

дии заболевания (down staging) и переходу нерезектабельных очагов в резектабельные.

Вопрос о применении ХЭПА при метастазах колоректального рака остается открытым до сих пор и требует дальнейшего тщательного изучения. Однако положительные результаты, полученные многими авторами, уже сейчас позволяют говорить о том, что в ближайшем будущем этот метод войдет во многие стандарты лечения метастатического колоректального рака.

Chemoembolization is one of the methods of regional therapy for tumors of various localizations. The method is based on local chemotherapy of malignancies by means of embolization of the artery supplying the tumor with embolizing material containing antitumor agent. Hepatic chemoembolization (Transcatheter Arterial Chemoembolization – TACE) is one of the endovascular techniques recommended worldwide as a treatment option for hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases (1).

Hepatic chemoembolization can be conditionally divided into oily chemoembolization and chemoembolization with drug-eluting beads. In the first case, the chemotherapeutic agent is mixed with an oil-based contrast medium (Lipiodol) and administered into the tumor vessels. The chemotherapeutic agent remains in the tumor tissue and the oil solution is gradually removed from the liver tissue. As a result of transcatheter oily chemoembolization (TOCE), temporary embolization occurs, which allows to repeat the treatment cycles over and over again. In case of drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE), exposure time to the tumor is increased, but the vessels are gradually occluded which makes it impossible to repeat the treatment cycles (2).

The objective of this review is to demonstrate the possibilities of hepatic chemoembolization for hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases and to familiarize the reader with the recent clinical guidelines on TACE.

Introduction

The liver is an unpaired organ, the largest gland in the human body (an average weight is 1500 g). The liver is located directly under the diaphragm in the upper part of the abdominal cavity on the right side, so that in adults only a relatively small part of the organ porrects

to the left of the midline. The liver functions are diverse. Firstly, it is a large digestive gland that produces bile which enters the duodenum through the excretory duct. It has a barrier function, it participates in all types of metabolism, and, in addition, it possess hormonal functions (3).

The liver has a double blood supply: approximately 70% of the blood comes from the portal vein, the rest amount comes from the hepatic artery. The blood drains to the inferior vena cava through the branches of the hepatic vein. This type of blood supply explains the fact that the liver metastases are detected in 1/3 of all cancer patients regardless of the primary tumor location. This is primarily related to the fact that the main way of invasion of metastases into the liver is the portal venous system, so all malignancies associated with this system (gastrointestinal tract, pancreas, gallbladder, pelvic organs) can be sources of liver metastases. An interesting fact is that unlike healthy parenchyma the tumor lesions in the liver are supplied with blood from the hepatic artery up to 95% (4).

The variant of the liver arterial anatomy has an important value for successful implementation of X-ray endovascular interventions. Conventional anatomy (Fig. 1) where the common hepatic artery (CHA) originates from the celiac trunk (CT), gives the gastroduodenal artery (GDA), continues as proper hepatic artery (PHA), and then is divided into right (RHA) and left (LHA) hepatic arteries, is observed in 29–85% of cases according to different authors. In the remaining cases, there is one or another variant of arterial blood supply to the liver (5).

In 1955 N. Michels described 10 main types of arterial blood supply to the liver, based on the results from 200 autopsies (Table 1) (6).

The classification proposed by N. Michels is convenient for practical use. However, more than 50 more rare variants of blood supply to

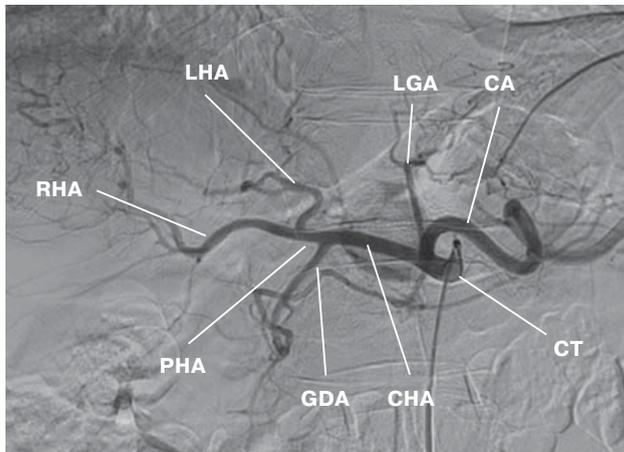


Figure 1. Conventional variant of the celiac trunk branches.

CT – celiac trunk; CHA – common hepatic artery; GDA – gastrooduodenal artery; PHA – proper hepatic artery; RHA – right hepatic artery; LHA – left hepatic artery; LGA – left gastric artery; SA – splenic artery.

the liver are currently described. Thus, Balakhnin P.V., based on the analysis of more than 2000 angiograms, described 65 anatomical variants of the liver arteries that are not included in the Michels' classification and showed that in case of atypical origination of the hepatic arteries, the duration of TACE was increased by 25%, the fluoroscopy time – by 50%, the contrast media consumption – by 10% compared with TACE in case of conventional anatomy (3).

History of TACE

The history of the use of interventional methods for the treatment of liver tumors begins in the 50s of the last century and is characterized by selective hepatic transarterial chemoinfusion (TACI) of the chemotherapeutic agents. However, the authors noted no obvious treatment results and, therefore, the investigation in this field was suspended. As the advance of oncology and emergence of new chemo-

therapeutic agents, TACI has been actively used since the 70s (7). The first trials in this field demonstrated that chemoinfusion leads to the even distribution of a chemotherapeutic agent in the capillary network both of the tumor and of regional metastases. Many researches demonstrated high efficacy of TACI compared with systemic chemotherapy. Thus, in 1994 T. Allen-Mersh et al. conducted a randomized study in which they compared TACI with floxuridine and floxuridine-based systemic chemotherapy. The authors demonstrated the superiority of TACI, so, the median survival was 13.5 months compared to 7.5 months for systemic chemotherapy (8). However, in 2007 S. Mocellin et al. analyzed 10 randomized studies and concluded that TACI did not increase survival and stated that “the TACI era is ended” (9). This article caused a great dispute among specialists developing this field and many authors continued to investigate TACI. However, it should be noted that in recent years the number of TACIs is decreased worldwide which is primarily caused by introduction of hepatic chemoembolization.

C. Regensberg et al. (1973) were ones of the first who reported on the hepatic chemoembolization. They published the results of 250 transcatheter arterial hepatic embolizations performed in patients with liver metastases using suspension of Caryolysine, hemostatic sponge and Thrombovar (10). However, the Japanese scientists headed by R. Yamada (1979) are the official authors of this technique. In patients with unresectable liver tumors they administered a blenderized gelatine sponge saturated with Mitomycin C 10 mg or Adriamycin 20 mg into a branch of the hepatic artery supplying the tumor (11).

From the very beginning of the use of chemoembolization, it became clear that it is more effective than TACI. However, the authors tried

Table. Michels' classification of the hepatic arteries (1955)

Type	Description
1	CHA arises from CT, gives GDA, continues as CHA and divided into RHA and LHA
2	Replaced LHA from the LGA; CHA is divided into RHA and GDA
3	Replaced RHA from the SMA; CHA is divided into LHA and GDA
4	Replaced LHA from the LGA; replaced RHA from the SMA
5	Accessory LHA from the LGA; RHA and LHA from the PHA
6	Accessory RHA from the SMA; RHA and LHA from the PHA
7	Accessory LHA from the LGA; accessory RHA from the SMA; RHA and LHA from the PHA
8	Replaced LHA from the LGA; accessory RHA from the SMA or accessory LHA from the LGA; replaced RHA from the SMA
9	CHA from the SMA; LGA and splenic artery from the CT
10	CHA from the LGA

to find a substance that would allow to deliver chemotherapeutic agent to the tumor lesions and hold it within them. In 1982 T. Konno et al. firstly used Lipiodol to deliver chemotherapy to the tumor and became the authors of a new method – transarterial oily chemoembolization (12). Lipiodol is iodine combined with ethyl esters of fatty acids of poppyseed oil; by pharmacodynamics, it is an oil-based contrast agent used for lymphography. Lipiodol has two unique properties: it absorbs chemotherapeutic agents and is accumulated in the tumor tissue. Only one administration allows to achieve a double effect: local delivery of a chemotherapeutic agent and temporary vascular embolization.

The history of TACE was not stopped by Lipiodol. In 2000s, the drug-eluting beads which are able to absorb a dissolved chemotherapeutic agent entered the market. The chemotherapeutic agents are loaded and released by the ion exchange mechanism which gives a number of advantages over TOCE: continuous release of the drug, no washout phenomenon, more pronounced effect of embolization. However, it is necessary to take into account the negative effects of DEB-TACE, first of all, the gradual occlusion of the blood vessels preventing from further treatment courses to be performed.

Hepatic chemoembolization

To understand the dynamics of accumulation of chemotherapeutic agent in tumor tissue, degree of tumor necrosis, as well as concentration of chemotherapeutic agent in the systemic circulation, the study conducted by K. Hong et al. in 2006 and investigated the above parameters on rabbits should be discussed in more detail. They studied 4 groups of animals: the first group underwent TACI, the second group underwent TACE, the third group underwent TOCE, and the fourth group underwent DEB-TACE. In all groups, the chemotherapeutic agent doxorubicin was used at the same dosage. The obtained results demonstrated that the peak concentrations of the chemotherapeutic agent were similar in all groups and achieved in 20 min. DEB-TACE allowed to reduce the systemic concentration by 82% compared to TACI and TACE. DEB-TACE allowed to reduce the systemic concentration compared to TOCE, but the results were not statistically significant. After TACI the concentration of the chemotherapeutic agent in the tumor was high only at the moment of administration and reached 100 nM/g. After TACE and TOCE, the

maximal concentration of the chemotherapeutic agent in the tumor was observed within the first 3 days and reached 250 nM/g and 360 nM/g, respectively. After DEB-TACE the maximal concentration of the chemotherapeutic agent in tumor tissue was observed within the first 3 days (413 nM/g) and sustained high (100 nM/g) for up to 7–14 days. This study demonstrated that only DEB-TACE can result in necrosis equal to 100%. The degree of necrosis after TOCE reaches 90% and after TACI and TACE – 35% (Fig. 2) (13).

The prospective randomized study PRECISION V is one of the largest trials comparing the efficacy of DEB-TACE and TOCE. The study included 220 patients with HCC BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) B, Child-Pugh A-B. Based on results of this study, the objective response rates after DEB-TACE and TOCE were 52% and 43%, respectively. The authors also noted that DEB-TACE-related hepatotoxicity was less pronounced ($p < 0.001$) and doxorubicin-related side effects were significantly rarer ($p = 0.0001$) (Lammer J., Malagari K., Vogl T., et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PrECISION V study. *Cardiovasc Intervent radiol* 2010; 33(1): 41–52.) (14).

Regardless of the type of hepatic chemoembolization used (DEB-TACE or TOCE), 90–100% of patients have post-embolization syndrome, the primary manifestations of which are fever, pain in the right subcostal/epigastric area, nausea, vomiting, and some worsening of liver failure. Fortunately, the manifestations of post-embolization syndrome are successfully managed by symptomatic drug therapy (NSAIDs, pain medications, antiemetic drugs, hepato-protectors, etc.).

The complications of hepatic chemoembolization are observed in 4–10% of cases. Some authors do not classify complications, only listing them; others emphasize vascular and non-vascular complications (15, 16, 17). However, in our opinion, the classification developed by A.A. Seregin is the most accurate and, according to it, there are 4 groups of complications: 1) complications associated with non-targeted extrahepatic administration of embolizing material (acute gastric ulcer, acute pancreatitis, acute cholecystitis, etc.); 2) complications caused by the toxic action of chemotherapeutic drugs and contrast agents (anaemia, progressive hepatic failure, renal failure); 3) complications caused by vascular manipulations (hema-

	TACI	TACE	TOCE	DEB-TACE
Before administration				
During administration				
1 hour after administration				
3 days after administration				
7 days after administration				
Degree of tumor necrosis	35%	35%	90%	100%

Figure 2. The dependence of the degree of tumor necrosis from the endovascular treatment option

toma, false aneurysm, arterial dissection); 4) rare complications (pulmonary embolism, arterial embolism of the brain, etc.) (18).

TACE for hepatocellular carcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for approximately 85% of all primary malignant liver tumors. As of 2017, in the Russian Federation, there were more than 8,000 HCC patients, 73% of which were diagnosed at stage IV. Numerous literature data indicate that the response rate to standard therapy in these patients does not exceed 20%, and the overall survival rate is 6–11 months (19, 20, 21). Many trials demonstrated the high efficacy of the hepatic chemoembolization in hepatocellular carcinoma. The study conducted by a Japanese team headed by K. Takayasu was one of the largest ones. This prospective cohort study included 8510 patients with unresectable HCC. The exclusion criteria were extrahepatic metastases and/or any treatment preceded TACE.

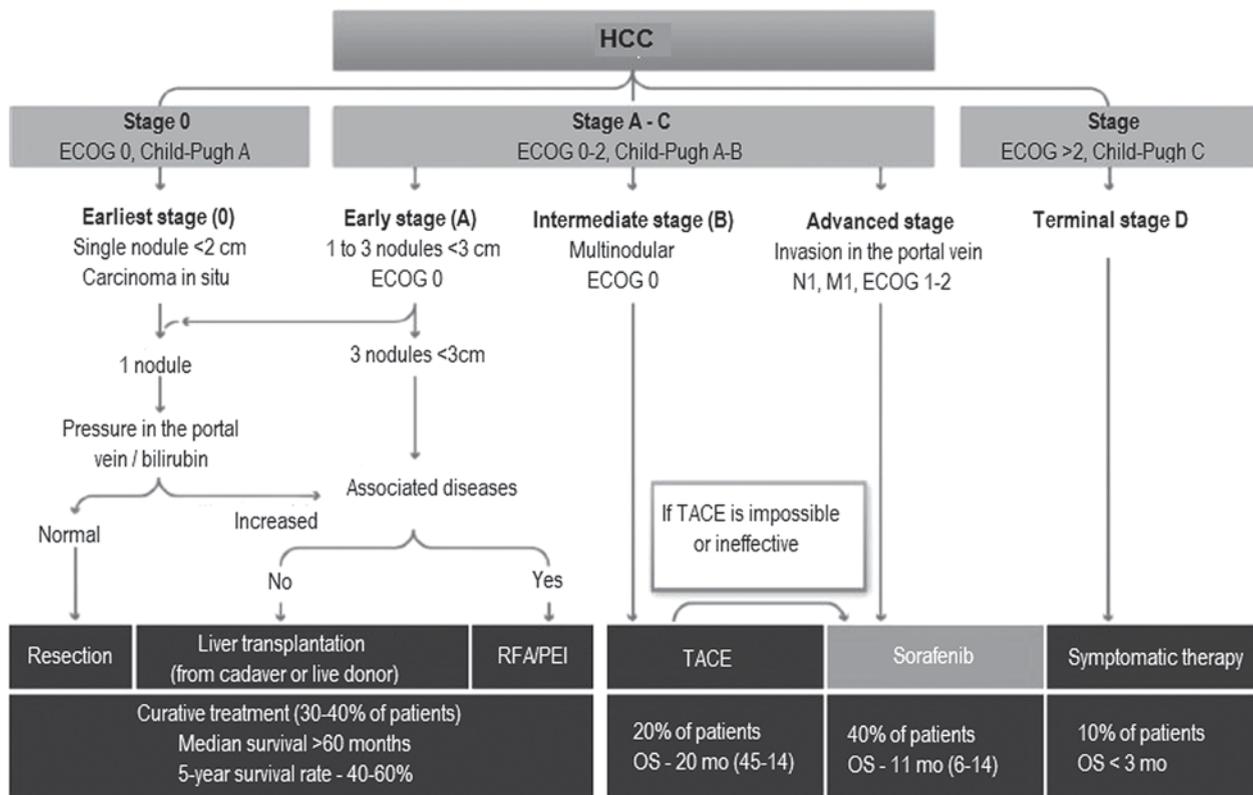
Transcatheter oily chemoembolization (TOCE) was used. Based on the study results, the median survival was 34 months and 1-, 3-, 5- and 7-year survival rates were 82%, 47%, 26%, and 16%, respectively (22).

TACE was included in the Barcelona staging system for HCC (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer or Barcelona HCC classification) and is recommended for the intermediate stage of the disease (23) (Fig. 3).

However, in 2018, the European Society for Medical Oncology (ESMO) issued the clinical guidelines where TACE is recommended as a standard treatment option not only for BCLC B, but also for BCLC 0 and A (the earliest and early stages of HCC) (24).

The clinical guidelines issued by the Ministry of Health of the Russian Federation recommend TACE to be used for the intermediate stage of HCC (BCLC B) as the first-line of palliative treatment in an unresectable/inoperable disease, as well as in combination with other

Clinical recommendations ESMO-ESDO for BCLC



Notes: BCLC- Barcelona staging system, Barcelona Clinic Liver Cancer; PEI - percutaneous ethanol injection

Figure 3. Barcelona system for classification and treatment of HCC

local and systemic therapeutic methods while waiting for liver transplantation.

TACE for colorectal liver metastases

Colorectal liver metastases occur in more than 50% of patients and are the main cause of death in this population. It is proved that the median survival of these patients without treatment does not exceed 6 months. The surgical treatment is possible in no more than 20–30% of cases, and the median survival after systemic chemotherapy is 2 years, and 5-year survival rate is 0% (19, 20, 21).

There are many literature references concerning TACE used for colorectal liver metastases. Ones of the first reports were released in the 80s of the last century. Thus, in 1989 M. Lorenz et al. performed TOCE with Mitomycin in 40 patients. They established that the average life expectancy of patients was 12 months and concluded that TOCE was a relatively effective treatment option (25).

In 1994, T. Kono (founder of TOCE) performed transcatheter oily chemoembolization

using Mitomycin/Aclarubicin in 74 patients with colorectal liver metastases. Based on the obtained results, 1-, 2-, 5-year actuarial survival rates were 61%, 32%, and 22%, respectively. T. Kono emphasized that TOCE is an effective option for colorectal liver metastases, but the survival rate is 2 times lower than in treatment of hepatocellular cancer (26).

In 2009 J.T. Vogl et al. conducted a prospective study in which 463 patients with unresectable colorectal liver metastases non-responded to systemic chemotherapy were examined. The patients were divided into 3 arms depending on the used chemotherapeutic agent. 1) TOCE with Mitomycin, 2) TOCE with Mitomycin and Gentamicin, 3) TOCE with Mitomycin and Irinotecan. The partial response was observed in 14.7% of cases, stabilization was noted in 48.2% of cases, and progression was determined in 37.1% of cases. The 1- and 2-year survival rates were 62% and 28% respectively. The median survival from the time of metastases detection and from the chemoembolization was 38 months and 14 months, respectively (27).

The impressive results were obtained by G. Fiorentini et al. in 2010. This randomized study compared BED-TACE with systemic CT (FOLFIRI regimen) in patients with colorectal liver metastases. According to authors, overall survival rates in patients who underwent BED-TACE and systemic CT were 70% and 20%, respectively. Moreover, time to disease progression after BED-TACE was 225 days versus 94 days after systemic CT; 2-year survival rate was 38% versus 18%; the median survival was 690 days versus 482 days (28).

Works of these authors and many other researchers in this field contributed to release in 2016 by the European Society for Medical Oncology (ESMO) the guidelines in which TACE is recommended for colorectal liver metastases: chemoembolization can be considered as a treatment option in patients with liver lesion for whom available chemotherapy was ineffective; chemoembolization in metastatic colorectal

cancer may be included in earlier lines of therapy to enhance the effect, however, in the clinical trials only (29).

Conclusion

Hepatic chemoembolization is a safe treatment option which in a short period of time demonstrated high efficacy for primary liver cancer and shown good results for colorectal liver metastases.

TACE can improve survival in HCC patients and, in some cases, decreases in the stage of the disease (downstaging) and converts unresectable lesions to resectable ones.

The issue on TACE to be used for colorectal cancer metastases is still disputable and requires further careful investigation. However, the positive results obtained by many authors, already now suggest that in the near future this method will be introduced into many standards of care for metastatic colorectal cancer.

Список литературы [References]

1. Таразов П.Г. Артериальная инфузия и эмболизация в лечении нерезектабельных злокачественных опухолей печени. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2004, 1–2, 115–120.
Tarazov P.G. Arterial infusion and embolization for unresectable liver malignancies. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2004. 1–2, 115–120. (In Russian)
2. Таразов П.Г. Артериальная химиоэмболизация при метастазах колоректального рака в печень. *Вопросы онкологии*. 2000, 46 (5), 561–566.
Tarazov P.G. Arterial chemoembolization for colorectal liver metastases. *Problems of oncology*. 2000, 46 (5), 561–566. (In Russian)
3. Балахнин П.В., Таразов П.Г. Классификация вариантов артериальной анатомии печени для интервенционно-радиологических вмешательств: анализ данных 4315 ангиографий. *Российский онкологический журнал*. 2014, 4, 18–19.
Balakhnin P.V., Tarazov P.G. Classification of anatomical variants of liver arteries for interventional radiological interventions: data analysis of 4315 angiographies. *Russian Journal of Oncology = Rossiiskii Onkologicheskii Zhurnal*. 2014, 4, 18–19. (In Russian)
4. Руммо О.О., Коротков С.В., Щерба А.Е. и др. Анатомия печеночной артерии: клиническое значение при трансплантации печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011, 16 (3), 72–78.
Rummo O.O., Korotkov S.V., Shcherba A.E. et al. Anatomy of the hepatic artery: clinical significance for liver transplantation. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2011, 16 (3), 72–78. (In Russian)
5. Умбрумянц О.А. О топографии кровеносных сосудов и желчных протоков в воротах печени. *Вестник хирургии*. 1967, 6, 52–57.
Umbrumyants O.A. On topography of blood vessels and bile ducts at the hepatic hilum. *Vestnik Khirurgii*. 1967, 6, 40–57. (In Russian)
6. Michels N.A. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs with a descriptive atlas. Philadelphia: Lippincott Co., 1955.
7. Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. и др. Современные тенденции в комбинированном хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2002, 7 (2), 9–17.
Granov A.M., Tarazov P.G., Granov D.A. et al. Modern trends in combined surgical treatment of primary and metastatic liver cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2002, 7 (2), 9–17. (In Russian)
8. Allen-Mersh T., Earlam S., Fordy C., Abrams K., Houghton J. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *The Lancet*. 1994. 344 (8932), 1255–1260.
DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90750-1.
9. Mocellin S., Pilati P., Lise M., Nitti D. Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? *J. Clin. Oncol.* 2007, 25, 35, 5649–5654. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.1764.
10. Regensberg C., Richard J., Doyon D. et al. May hepatic artery embolization replace surgical desarterialization in hepatic tumors? *Nouv. Presse Med.* 1973, 2 (25), 1717–1718.
11. Yamada R., Nakamura K. Transcatheter arterial embolization therapy. *Nihon rinsho*. 1982, 40 (1), 183–190.
12. Konno T., Maeda H., Yokoyama I. et al. Use of a lipid lymphographic agent, lipiodol, as a carrier of high molecular weight antitumor agent, smancs, for hepatocellular carcinoma. *Gan To Kagaku ryoho*. 1982, 9 (11), 2005–2015.
13. Hong K. New Intra-arterial Drug Delivery System for the Treatment of Liver Cancer: Preclinical Assessment in a Rabbit Model of Liver Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006. 12 (8), 2563–2567. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-05-2225.

14. Lammer J., Malagari K., Vogl T. et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PrECISION V study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2010, 33 (1), 41–52. DOI: 10.1007/s00270-009-9711-7.
15. Paye F., Farges O., Dahmane M. et al. Cytolysis following chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg.* 1999, 86, 176–180.
16. Geschwind J.-F. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: where does the truth lie? *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2002, 13, 991–994.
17. Mao Y.M., Luo Z.Y., Li B. et al. Prospective study on the survival of HCC patients treated with transcatheter arterial lipiodol chemoembolization. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012, 13 (3), 1039–1042.
18. Серегин А.А. Рентгеноэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии – современный метод регионарной химиотерапии злокачественных поражений печени (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2014, 6 (2), 110–126.
Seregin A.A. Endovascular hepatic arterial chemoembolization – a modern method of regional chemotherapy for liver malignancies (review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine (Modern technologies in medicine).* 2014. 6 (2), 110–126. (In Russian)
19. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году; Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2016. Status of oncology care for Russian population in 2016; Eds Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P.A. Gerzen MNI OI – Branch of FGBU NMIC of Radiology of the Ministry of Healthcare of Russia, 2016. (In Russian)
20. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск.* 2017, 26 (2). 26–40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40.
Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Synthesis of fundamental and applied researches is a basis to ensure a high quality of scientific results and their implementation in medical practice. *Radiatsia I Risk (Radiation and Risk).* 2017; 26 (2). 26–40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40. (In Russian)
21. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П. и др. К истории развития лучевой терапии (часть I). *Biomedical Photonics.* 2019, 8 (1), 52–62.
Kaprin A.D., Mardynsky Yu.S., Smirnov V.P. et al. On history of radiotherapy development (Part I). *Biomedical Photonics.* 2019, 8 (1), 52–62. (In Russian)
22. Takayasu K., Arii S., Ikai I. et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology.* 2006, 131 (2), 461–469. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.05.021.
23. Llovet J.M., Br C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999, 19 (3), 329–338.
24. Vogel A., Cervantes A., Chau I. et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018, 29 (Suppl. 4), iv238–iv255. DOI:10.1093/annonc/mdy308.
25. Lorenz M., Muller H.H. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2000, 18 (2), 243–254.
26. Konno, T., Kai Y., Yamashita R. et al. Targeted Chemotherapy for Unresectable Primary and Metastatic Liver Cancer. *Acta Oncologica.* 1994, 33 (2), 133–137. DOI: 10.3109/02841869409098396.
27. Vogl T.J., Gruber T., Balzer J. O. et al. Repeated Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Liver Metastases of Colorectal Cancer: Prospective Study. *Radiology.* 2009, 250 (1), 281–289. DOI: 10.1148/radiol.2501080295.
28. Fiorentini G., Aliberti C., Mulazzani L., et al. Chemoembolization in colorectal liver metastases: the rebirth. *Anticancer Res.* 2014, 34 (2), 575–584.
29. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2016, 27, 8, 1386–1422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235.

Сведения об авторах [Authors info]

Петросян Артур Павлович – врач отделения РХМДЛ, научный сотрудник отделения КТ Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России, Обнинск.

Кучеров Валерий Владимирович – канд. мед. наук, заведующий отделением РХМДЛ Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России, Обнинск.

Трифонов Федор Александрович – врач отделения РХМДЛ Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России, Обнинск.

Надинский Дмитрий Олегович – врач отделения РХМДЛ Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России, Обнинск.

* **Адрес для переписки: Петросян Артур Павлович** – МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” МЗ РФ. ул. Маршала Жукова, д. 10, г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249031. Тел.: +7 (953) 316-24-64. E-mail: 79533162464@yandex.ru

Arthur P. Petrosian – physician, service of endovascular methods of diagnosis and treatment, research worker of the department of CT, A.F. Tsyb Medical Research Center of Radiology – the branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk), Russian Federation.

Valery V. Kucherov – cand. of med. sci., Head, service of endovascular methods of diagnosis and treatment, A.F. Tsyb Medical Research Center of Radiology – the branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk), Russian Federation.

Fedor A. Trifonov – physician, service of endovascular methods of diagnosis and treatment, A.F. Tsyb Medical Research Center of Radiology – the branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk), Russian Federation.

Dmitry O. Nadinsky – physician, service of endovascular methods of diagnosis and treatment, A.F. Tsyb Medical Research Center of Radiology – the branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk), Russian Federation.

* **Address for correspondence: Dr. Arthur Petrosian** – A.F. Tsyb Medical research Center of Radiology. Ul. Marshala Zhukova, 10, Obninsk, the Kaluga region, Russia, 249031. Phone: +7 (953) 316-24-64. E-mail: 79533162464@yandex.ru

Статья получена 26 марта 2019 г.
Manuscript received on March 26, 2019.

Принята в печать 29 мая 2019 г.
Accepted for publication on May 29, 2019.

Рентгенэндоваскулярные методы остановки кровотечения при опухолях шейки матки и мочевого пузыря

Ю.В. Суворова*

Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, Санкт-Петербург, Россия

Неоперабельные опухоли матки и мочевого пузыря у 60–70% больных осложняются эпизодами кровотечения. Массивная геморрагия имеет место в 11% случаев и служит причиной смерти 6% больных. В случае неэффективности системной гемостатической терапии и локальных методов гемостаза мало-травматичной и эффективной альтернативой является артериальная эмболизация. На первом этапе лечебного эндоваскулярного вмешательства при кровотечении из опухолей мочевого пузыря и шейки матки выполняют диагностическую ангиографию, целью которой является выявление источников и особенностей кровоснабжения новообразования. В настоящий момент при маточном и мочепузырном кровотечении в качестве эмболизирующего материала применяют сферические эмболы, фрагменты гемостатической губки, желатиновые капсулы, спирали различных размеров и др. После окклюзии маточных артерий остановка кровотечения достигается в 97% наблюдений, кроме того, после эмболизации уменьшается экзофитный компонент опухоли, что способствует наиболее безопасному проведению внутрисполостного облучения. Артериальная эмболизация способствует остановке кровотечения у 80–90% больных раком мочевого пузыря. Кроме того, через 1–2 нед после эмболизации у пациентов наблюдается нормализация показателей гемоглобина и эритроцитов в периферической крови, что позволяет начать или продолжить специфическую противоопухолевую терапию. Рациональное применение рентгенэндоваскулярных вмешательств способствует повышению эффективности лечения больных раком шейки матки и мочевого пузыря за счет остановки кровотечения и расширения контингента пациентов, у которых возможно проведение специфической противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, рак мочевого пузыря, опухолевое кровотечение, артериальная эмболизация.

Endovascular Management of Bleeding in Patients with Cervical and Bladder Tumors

Yu.V. Suvorova*

Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

The inoperable tumors of the uterus and bladder are complicated by bleeding in 60–70% of patients. Major haemorrhage occurs in 11% of patients and results in death in 6% of patients. If systemic haemostatic drugs and local methods of bleeding control are ineffective, the arterial embolization is a minimally invasive and effective alternative option. At the first stage of endovascular treatment for bleeding from tumors of the bladder and cervix, the diagnostic angiography is performed to identify the sources of bleeding and features of the tumor blood supply. The spherical embolic particles, fragments of haemostatic sponge, gelatine capsules, coils of various sizes, etc. are currently used as embolic agents for uterine and bladder bleeding. After occlusion of the uterine arteries, the bleeding is stopped in 97% of cases, in addition, after embolization, the exophytic component of the tumor decreases which contributes to the safest intracavitary irradiation. Arterial embolization helps to stop bleeding in 80–90% of patients with bladder cancer. Moreover, 1–2 weeks after embolization, patients have haemoglobin level and RBC count recovered which allows to start or continue specific anti-tumor therapy. Rational use of X-ray endovascular interventions increases the treatment efficacy in patients with cervical and bladder cancer by stopping bleeding and expanding the number of patients who can receive specific anti-tumor therapy.

Keywords: cervical cancer, bladder cancer, tumor bleeding, arterial embolization.

Введение

Неоперабельные опухоли матки и мочевого пузыря у 60–70% больных осложняются эпизодами кровотечения. Массивная геморрагия имеет место в 11% случаев и служит причиной смерти 6% больных. Анемия, возникающая в том числе и при хронических кровотечениях, значительно ухудшает прогноз заболевания, поскольку ограничивает применение специфических методов лечения опухоли, таких как химио- и лучевая терапия (1, 2). Оптимальным методом лечения больных раком шейки матки и мочевого пузыря является радикальная хирургическая операция, однако тяжелое состояние пациента и распространение опухоли нередко препятствуют обширному оперативному вмешательству (3, 4). В случае неэффективности системной гемостатической терапии и локальных методов гемостаза малотравматичной и эффективной альтернативой хирургическому лечению можно считать артериальную эмболизацию (5, 6).

Первые публикации на эту тему появились еще в 70-е годы прошлого века. Н. Goldstein и соавт. (1975) успешно применили для эмболизации внутренних подвздошных артерий (ВПА) подкожную жировую клетчатку, гемостатическую губку и спирали Gianturco (7). С. Dotter и соавт. (1975) использовали в качестве эмболизирующего материала N-butyl-2-суаноасрилате (NBCA) (8). Этот же материал применили R. Gunther и соавт. (1981) у 8 больных для окклюзии висцеральных ветвей ВПА по поводу кровотечения, обусловленного злокачественной опухолью (9). В настоящий момент при маточном и мочепузырном кровотечении также используют фрагменты гемостатической губки, желатиновые капсулы, спирали различных размеров, частицы поливинилалкоголя и др. (10). Для окклюзии маточных артерий в подавляющем большинстве случаев применяют сферические эмболы размерами от 500 до 1000 мкм.

Диагностическая ангиография

На первом этапе лечебного эндоваскулярного вмешательства при кровотечении из опухолей мочевого пузыря и шейки матки выполняют диагностическую ангиографию, целью которой является выявление особенностей кровоснабжения новообразования и признаков геморрагии. Источники кровоснабжения опухолей органов малого таза были изучены достаточно полно еще в сере-

дине прошлого столетия и тогда же было выявлено, что при распространенном раке матки и мочевого пузыря в кровоснабжении патологического образования, помимо маточных и пузырных, принимают участие ветви запирательной и яичниковой артерий (11–13). Примерно в этот же период времени появилось много публикаций, посвященных изучению ангиографических признаков рака матки и мочевого пузыря. К ним относятся симптом “опухолевого пятна”, раннее контрастирование в паренхиматозной фазе, неравномерность просвета артерий с окклюзией мелких ветвей, наличие раннего венозного сброса (14, 15). Прямой признак кровотечения в виде экстравазации контрастного вещества встречается довольно редко, поэтому на ангиограммах, как правило, выявляются лишь косвенные признаки, такие как окклюзия мелких ветвей и неравномерность просвета сосудов. К сожалению, они не являются специфическими, поскольку часто встречаются и при неосложненной опухоли (16).

Диагностическую ангиографию у больных со злокачественными новообразованиями малого таза предпочтительно начинать с дистальной аортографии, причем при опухолях шейки матки катетер pigtail целесообразно устанавливать в аорте на уровне почечных артерий, так как в 8% случаев матка преимущественно кровоснабжается из яичниковых артерий (рис. 1, а, б). Дополнительные источники кровоснабжения, помимо мочепузырных артерий, а также анастомозы из мышечных ветвей ВПА при раке мочевого пузыря выявляются более чем у половины больных (рис. 1, в).

Опухоли мочевого пузыря чаще всего выявляются у пациентов после 60 лет, что объясняет наличие признаков атеросклероза на ангиограммах более чем в 60% наблюдений (рис. 2). Это необходимо учитывать для предотвращения осложнений в процессе катетеризации ветвей ВПА.

Эмболизация при опухолях шейки матки

Методика эмболизации маточных артерий хорошо известна. Чаще всего это вмешательство применяют при миоме матки, для этого поочередно катетеризируют правую и левую маточные артерии и окклюдизируют их сферическими эмболами. Однако, учитывая особенности кровоснабжения при опухоли шейки матки, использовать такой

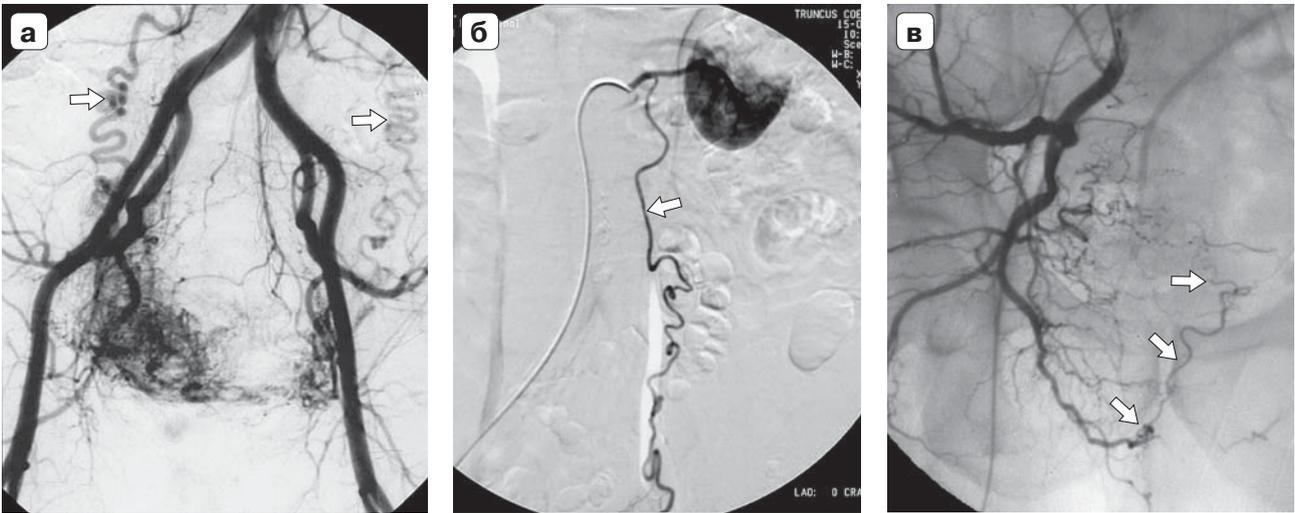


Рис. 1. Дополнительные источники кровоснабжения опухолей органов малого таза.

а – на аортограмме выявляются расширенные яичниковые артерии, являющиеся преимущественными источниками кровоснабжения матки (стрелки); б – селективная ангиограмма левой добавочной почечной артерии, от которой отходит левая яичниковая артерия (стрелка); в – селективная ангиограмма правой ВПА: контрастируется анастомоз между правой запирающей и левой мочепузырной артериями (стрелки).

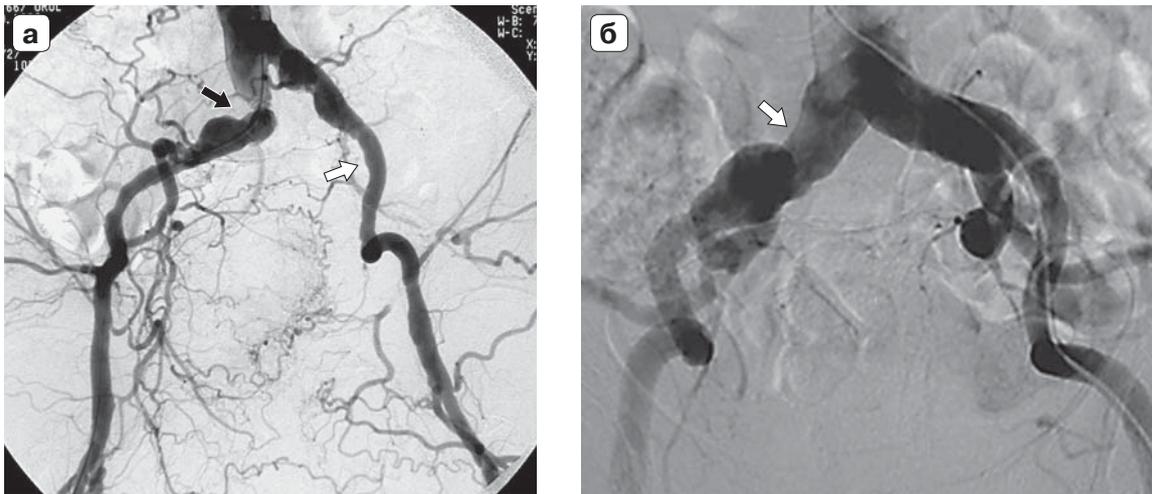


Рис. 2. На тазовых ангиограммах выявляются признаки атеросклероза подвздошных артерий: окклюзия левой ВПА (а – белая стрелка), стеноз (а – черная стрелка), неравномерность контура и извитость правой общей подвздошной артерии (б – стрелка).

же эмболизирующий материал представляется нецелесообразным. В отличие от миоматозного узла опухоль шейки матки кровоснабжается лишь несколькими проникающими ветвями маточной артерии (шеечно-влагалищными) и анастомозирующими с ними влагалищными ветвями внутренней половой артерии. Таким образом, при эмболизации маточной артерии происходит окклюзия в основном артерий тела матки, не пораженного опухолью. В таком случае предпочтительно использовать мелко нарезанную гемостатическую губку, которая не вызовет длительной ишемии органа и в то же время этого будет достаточно для оста-

новки кровотечения. Использование сферических эмболов также нецелесообразно при гиповаскулярном характере опухоли, что наблюдается, как правило, у пациенток, перенесших лучевую терапию, и составляет 9% от всех наблюдений (рис. 3). В таких случаях для предотвращения некротических осложнений, связанных с попаданием мелких частиц эмболизата в нецелевые артерии, предпочтительно выполнять окклюзию всей передней порции ВПА гемостатической губкой (рис. 4).

Еще одним фактором, который надо учитывать при выборе эмболизирующего агента, является необходимость дальней-



Рис. 3. Тазовая артериограмма больной раком шейки матки, осложненным кровотечением, после проведения курса лучевой терапии: левая маточная артерия отчетливо не определяется, правая – истончена (стрелка), васкуляризации в проекции матки не выявляется.



Рис. 4. Селективные ангиограммы до (а) и после (б) эмболизации передней порции левой ВПА гемостатической губкой.

шего специфического противоопухолевого лечения. При раке шейки матки наиболее эффективно применение сочетанной лучевой терапии (СЛТ). Окклюзия маточной артерии вызывает ишемию и/или гипоксию опухолевых клеток, что в свою очередь приводит к торможению апоптоза и может значительно уменьшить чувствительность опухоли к цитостатической и лучевой терапии (17, 18). Сравнивая результаты лечения в группе больных раком шейки матки стадии T2NXM0, которым проводили СЛТ с предварительной окклюзией маточных артерий, и в группе пациенток, получавших СЛТ без предварительной эмболизации, мы выявили статистически достоверное снижение частоты полных ответов с 87 до 54%, при этом общее число положительных ответов не отличалось. Несмотря на то что гемостатическая губка является рассасы-

вающимся материалом, остановка кровотечения достигается в 97% случаев, кроме того, у всех больных на 7–10-е сутки после эмболизации уменьшается экзофитный компонент опухоли, что способствует наиболее безопасному проведению внутриволостного облучения. Рецидивы геморрагии составляют до 7%, причем частота повторных кровотечений зависит не от эмболизирующего агента, а от эффективности дальнейшего лечения опухоли. Так, несмотря на использование нерассасывающихся сферических эмболов и металлических спиралей, при прогрессировании опухоли шейки матки в различные сроки наблюдаются рецидивы кровотечения, при этом источниками ревазуляризации могут являться яичниковые артерии при сохранении окклюзии ранее эмболизированных сосудов (рис. 5).

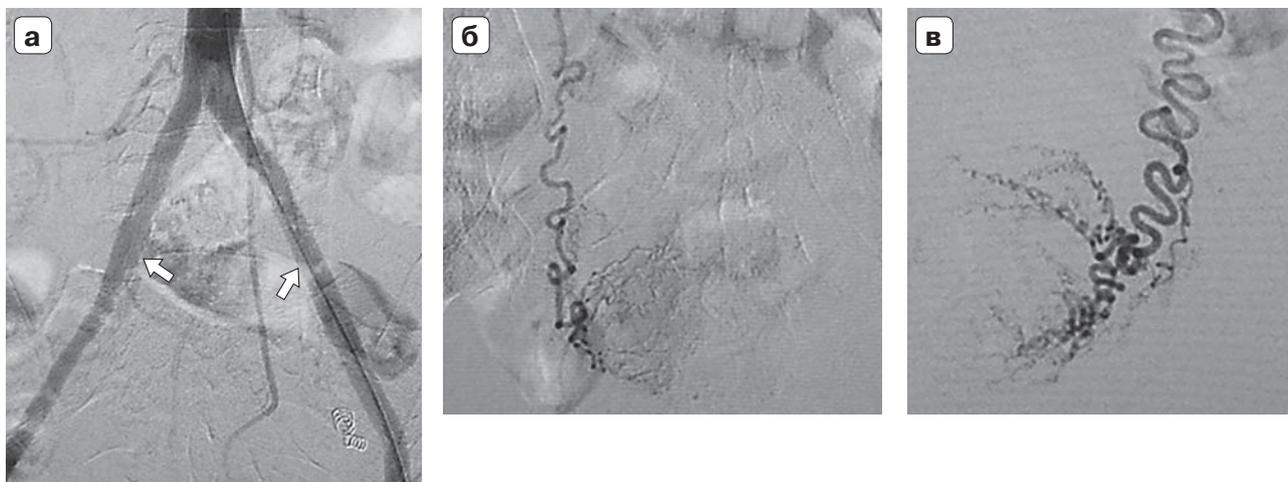


Рис. 5. Ангиограммы больной с прогрессированием опухоли шейки матки и рецидивом кровотечения через 3 мес после эмболизации ветвей ВПА сферическими эмболами и металлическими спиралями. а – на тазовой артериограмме определяется окклюзия обеих ВПА (стрелки); б, в – селективные ангиограммы правой (б) и левой (в) яичниковых артерий, являющихся источниками реваскуляризации опухоли.

Эмболизация при опухолях мочевого пузыря

Основными принципами эмболизации при кровотечении из опухоли мочевого пузыря должны быть безопасность и окклюзия всех сосудов, принимающих участие в кровоснабжении опухоли. Планируя эндоваскулярное вмешательство, необходимо уделить особое внимание источникам и особенностям васкуляризации патологического очага (рис. 6).

Селективная эмболизация мочепузырных артерий имеет смысл лишь в случае гиперваскулярного характера новообразования и отсутствия дополнительных источников кровоснабжения, во всех остальных наблюдениях целесообразно применять окклюзию передней порции ВПА. Кроме того, эмболизация должна быть двусторонней из-за раннего открытия коллатералей (рис. 7). В качестве эмболизирующего материала при опухолях мочевого пузыря применяют желатиновые микросферы (300–700 мкм), гемостатическую губку, сферические эмболы, металлические спирали (6, 19, 20). Однако при выполнении окклюзии передней порции ВПА следует учитывать риск некротических осложнений из-за попадания мелких частиц эмболизата в нецелевые артерии, таких как некроз мышц ягодичной области, парез нижних конечностей, пельвиоперитонит и др. (21–23). Если селективная установка катетера в висцеральных ветвях ВПА практически невозможна из-за анатомических особенностей (рассыпной тип строения или короткий проксимальный от-

дел передней порции ВПА), то применяют так называемую перераспределительную технику (24). Для этого выполняют катетеризацию верхней и/или нижней ягодичных артерий и оккюзируют их металлическими спиралями (рис. 8). После этого катетер устанавливают в ствол ВПА и производят эмболизацию оставшейся передней порции крупными фрагментами гемостатической губки.

В целом артериальная эмболизация является безопасной методикой и способствует остановке кровотечения из опухоли у 80–90% больных раком мочевого пузыря. Кроме того, так же как и после эндоваскулярного гемостаза при опухолях шейки матки, через 1–2 нед после эмболизации у пациентов наблюдается нормализация показателей гемоглобина и эритроцитов в периферической крови, что позволяет начать или продолжить специфическую противоопухолевую терапию. В связи с этим артериальную эмболизацию можно считать методом выбора при лечении макрогематурии, обусловленной злокачественной опухолью. Однако, несмотря на окклюзию всех сосудов, кровоснабжающих патологическое новообразование на момент окончания эндоваскулярного вмешательства, у 8–36% больных наблюдаются рецидивы кровотечения, связанные с реканализацией оккюзированных артерий, развитием коллатералей в бассейне ВПА, продолженным ростом опухоли (рис. 9). Для лечения рецидивов эффективна повторная эмболизация на фоне консервативной гемостатической терапии.

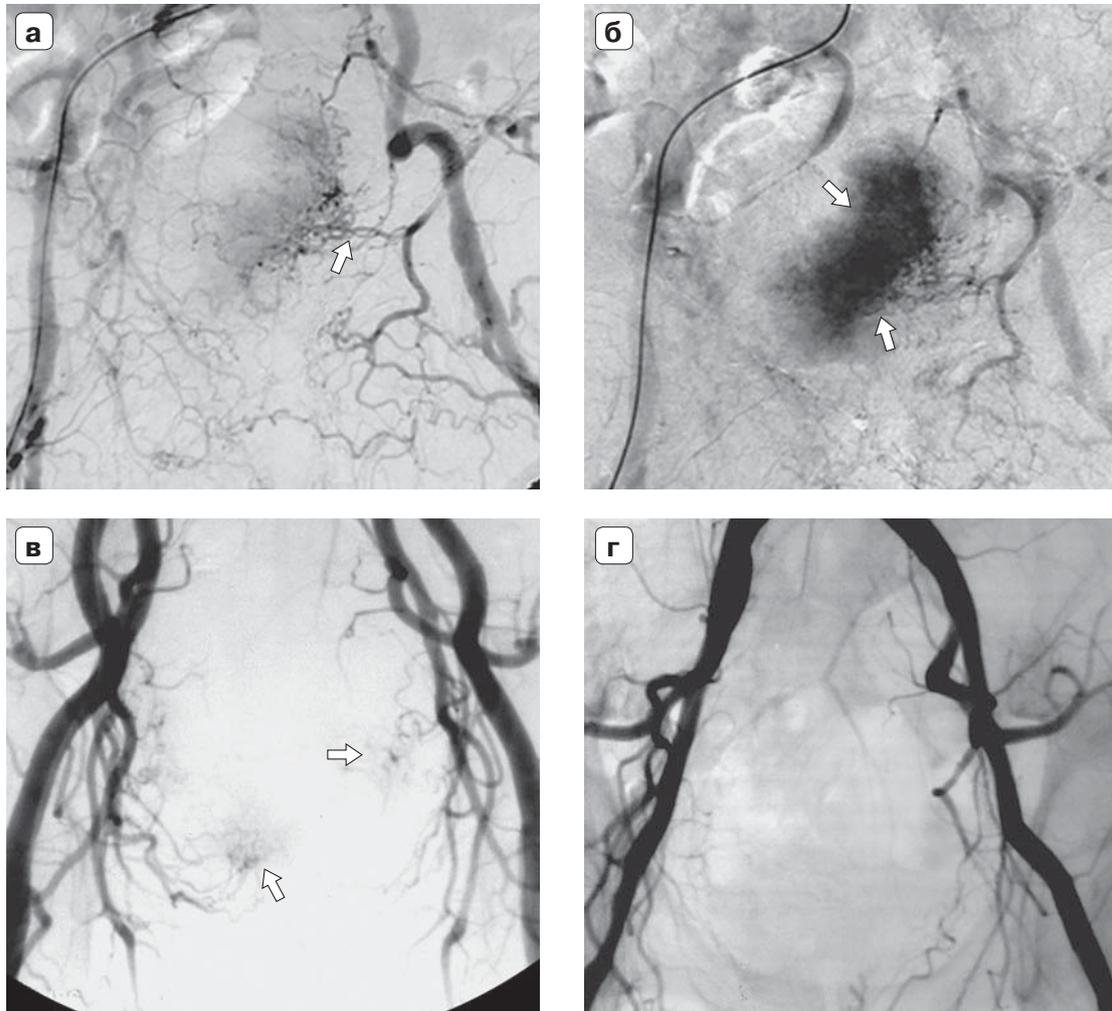


Рис. 6. Характер кровоснабжения опухолей мочевого пузыря (тазовые артериограммы). а – в артериальную фазу определяется расширение левых мочепузырных артерий (стрелка), опухоль гипervasкулярна; б – в паренхиматозную фазу выявляется симптом “опухолевого пятна” (стрелки); в – мочепузырные артерии умеренно расширены с обеих сторон, васкуляризация опухоли умеренная, контрастируются единичные участки неоваскуляризации (стрелки); г – мочепузырные артерии отчетливо не визуализируются, опухоль гиповаскулярна.

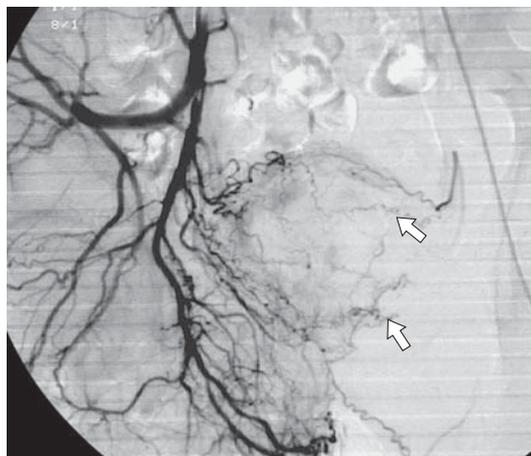


Рис. 7. Селективная ангиограмма правой ВПА после эмболизации ветвей левой ВПА фрагментами гемостатической губки: определяется ретроградное заполнение периферических ветвей левых мочепузырных артерий (стрелки).

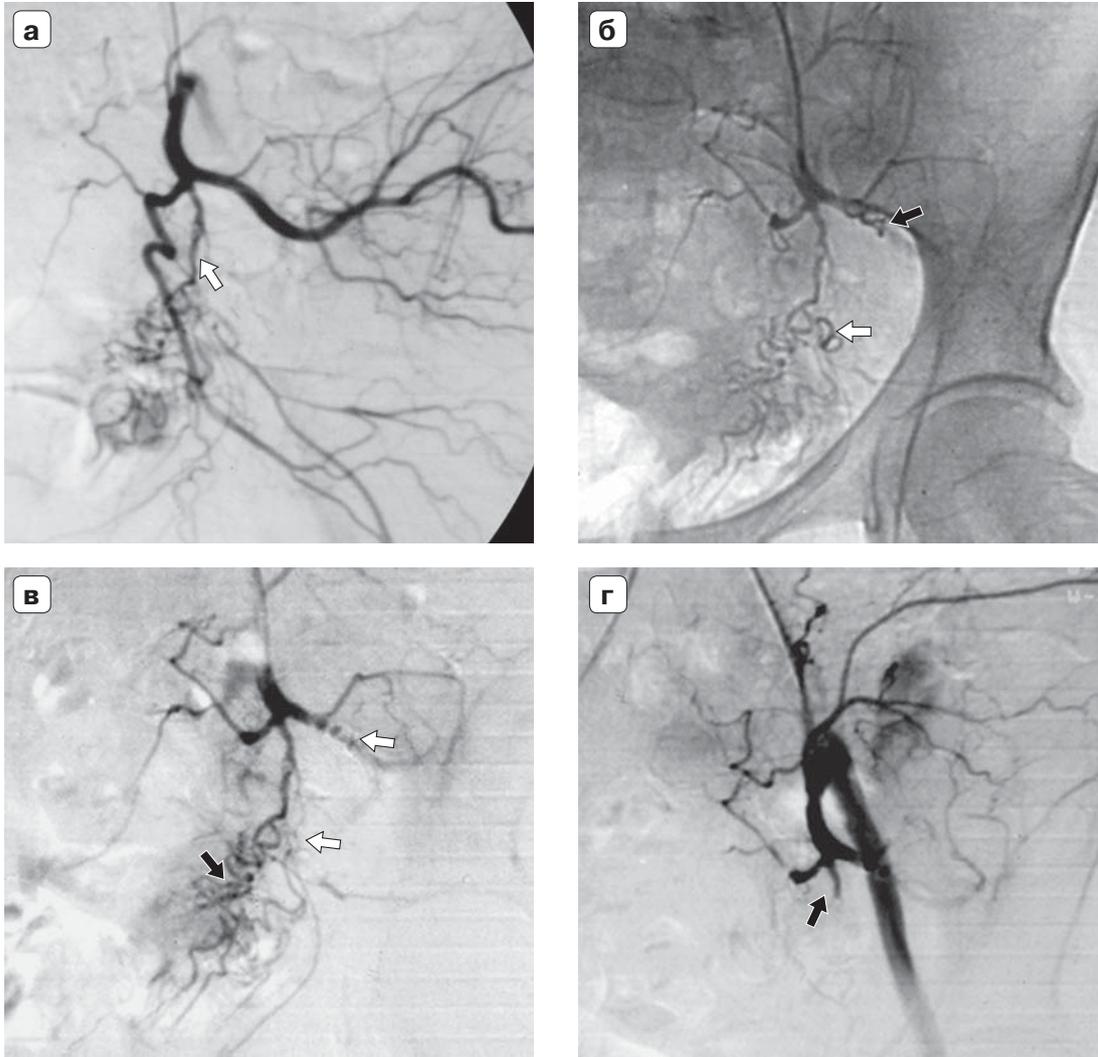
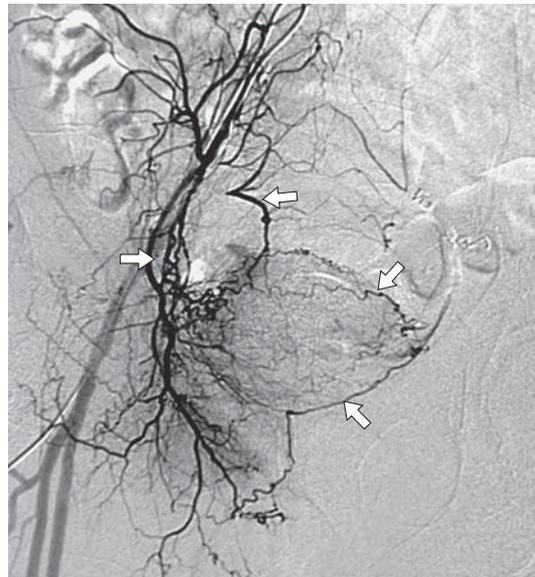


Рис. 8. Селективные ангиограммы левой ВПА до и после перераспределительной эмболизации ее ветвей металлическими спиралями и гемостатической губкой у больного с опухолью мочевого пузыря. а – перед эмболизацией определяются рассыпной тип строения левой ВПА и нерасширенные мочепузырные артерии (стрелка); б, в – перераспределительная эмболизация металлическими спиралями верхней (черная стрелка) и нижней (белая стрелка) ягодичных артерий (б), окклюзия ягодичных артерий (белые стрелки) с сохранением проходимости мочепузырных артерий (черная стрелка) (в); г – контрольная ангиограмма после эмболизации мочепузырных артерий гемостатической губкой (стрелка).

Рис. 9. Селективная ангиограмма правой ВПА больного с рецидивом кровотечения из опухоли мочевого пузыря через 5 мес после эмболизации ветвей ВПА гемостатической губкой и металлическими спиралями: определяется восстановление кровотока в бассейне обеих ВПА (стрелки).



Заключение

Таким образом, артериальную эмболизацию можно считать эффективным и безопасным методом остановки кровотечения из опухоли шейки матки и мочевого пузыря. Диагностическая ангиография является неотъемлемой частью лечебного эндоваскулярного вмешательства, необходимой для оценки артериальной анатомии органов малого таза, выявления источников кровоснабжения и характера васкуляризации опу-

холи, что позволяет в свою очередь спланировать дальнейшее лечение. Рациональное применение рентгенэндоваскулярных вмешательств способствует повышению эффективности диагностики и лечения больных раком мочевого пузыря и шейки матки за счет остановки кровотечения и расширения контингента пациентов, у которых возможно проведение специфической противоопухолевой терапии.

The inoperable tumors of the uterus and bladder are complicated by bleeding in 60–70% of patients. Major haemorrhage occurs in 11% of patients and results in death in 6% of patients. Anaemia, which associated also with chronic bleeding, significantly worsens prognosis of the disease, since it limits the specific methods used for tumor treatment, such as chemotherapy and radiotherapy (1, 2). The optimal treatment option for patients with cervical and bladder cancer is radical surgery but the patient's severe condition and tumor spreading often impede major surgery (3, 4). If systemic haemostatic drugs and local methods of bleeding control are ineffective, the arterial embolization may be considered as a minimally invasive and effective alternative to a surgery.

The first publications on this topic appeared in the 70s of the last century. H. Goldstein et al. (1975) successfully applied subcutaneous tissue, haemostatic sponge and Gianturco coils for embolization of the internal iliac arteries (IIAs) (7). C. Dotter et al. (1975) used N-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) as an embolic agent (8). The same agent was used by R. Gunther et al. (1981) in 8 patients for occlusion of the IIA visceral branches for bleeding caused by a malignant tumor (9). The fragments of the haemostatic sponge, gelatine capsules, coils of various sizes, polyvinyl alcohol particles etc. are currently used for uterine and bladder bleeding (10). In the vast majority of cases, the spherical embolic particles sized from 500 to 1000 μm are used for occlusion of the uterine arteries.

Diagnostic angiography

At the first stage of endovascular treatment for bleeding from tumors of the bladder and cervix, diagnostic angiography is performed to identify the features of the blood supply of the

malignancy and signs of haemorrhage. The sources of blood supply to the pelvic tumors were investigated quite completely in the middle of the last century and at the same time it was established that in advanced uterine and bladder tumors the branches of the obturator and ovarian arteries provided the blood supply to the malignancy in addition to the uterine and bladder arteries (11, 12, 13). Around the same time, many publications appeared concerning investigation of the angiographic evidence of the uterine and bladder cancer. These include "tumor spot" sign, early opacification in the parenchymal phase, uneven arterial lumens with occlusion of small branches, early venous shunting (14, 15). The extravasation of a contrast media (a direct sign of bleeding) is quite rare, so angiograms usually show only indirect signs, such as occlusion of the small branches and uneven vascular lumens. Unfortunately, they are not specific, because they are often found in uncomplicated tumors as well (16).

Diagnostic angiography in patients with pelvic malignancies preferably should be started with distal aortography, and in case of cervical tumors, the "pigtail" catheter should be placed in the aorta at the level of renal arteries, since in 8% of cases the uterus is mainly supplied with blood from the ovarian arteries (Fig. 1a, b). More than half of patients have accessorial sources of blood supply in addition to the vesicle arteries as well as anastomoses from the muscular branches of the IIAs in bladder cancer (Fig. 1c).

The bladder tumors are most often detected in patients after 60 years of age, which explains the evidence of atherosclerosis on angiograms in more than 60% of cases (Fig. 2). This should be taken into consideration in order to prevent complications during catheterization of the IIA branches.

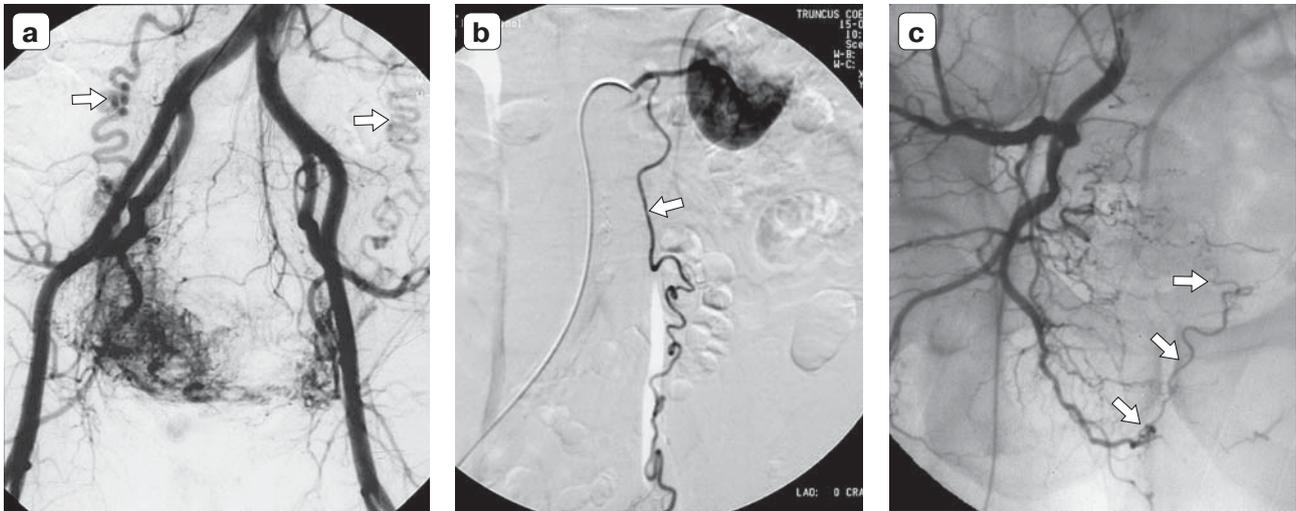


Fig. 1. Additional sources of blood supply to the pelvic tumors.
 a – the aortogram shows the dilated ovarian arteries which are the primary sources of uterine blood supply (arrows).
 b – selective angiogram of the left accessory renal artery from which the left ovarian artery originates (arrow).
 c – selective angiogram of the right internal iliac artery (IIA): the anastomosis between the right obturator artery and the left vesicle artery is visualized (arrows).

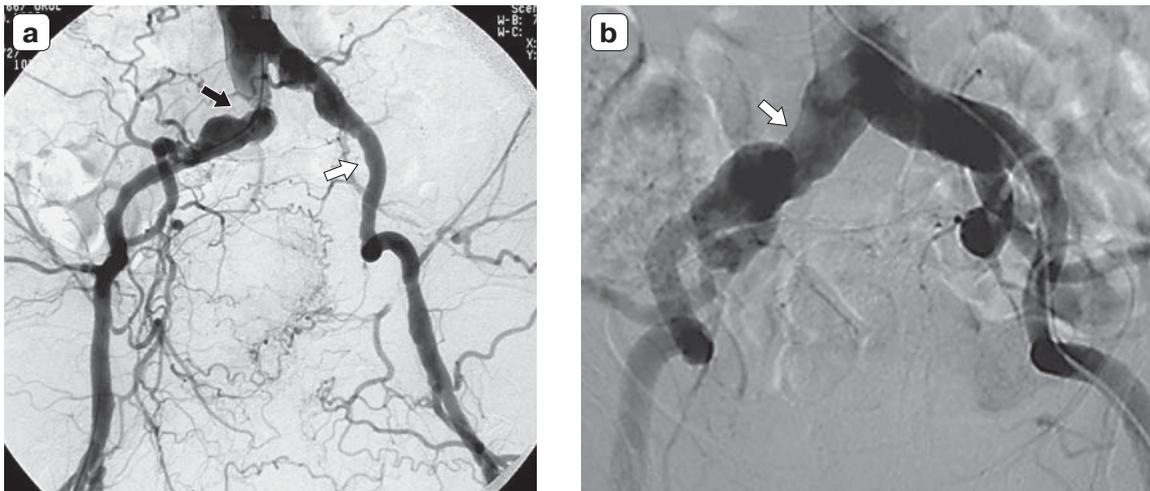


Fig. 2. There is evidence of atherosclerosis of the iliac arteries on pelvic angiograms: occlusion of the left IIA (a – white arrow), stenosis of the left IIA (a – black arrow), irregularity of the contour and tortuosity of the right common iliac artery (b – arrow).

Embolization for cervical tumors

The technique of uterine artery embolization is well known. This intervention is most commonly used for uterine fibroids, for this purpose, the right and left uterine arteries are alternately catheterized and occluded with spherical embolic particles. However, given the peculiarities of blood supply in cervical tumors, using the same embolic agent is considered unreasonable. In contrast to the uterine fibroid, the cervical tumor is supplied by only a few penetrating branches of the uterine artery (cervical and vaginal branches) and vaginal branches of the internal pudendal artery anastomosing with them. Therefore, the uterine artery embolization results usually in occlusion

of the arteries of the uterine body not affected by the tumor. In this case, using the finely chopped haemostatic sponge is preferable, because it will not cause prolonged organ ischemia and at the same time be enough to stop bleeding. Using the spherical embolic particles is also unreasonable for hypovascular tumors, which are usually observed in patients undergoing radiotherapy and accounted for 9% of all cases (Fig. 3). In such cases, to prevent necrotic complications associated with embolization of the non-target arteries with small embolic particles, it is preferable to occlude the anterior part of the IIA with a haemostatic sponge (Fig. 4)

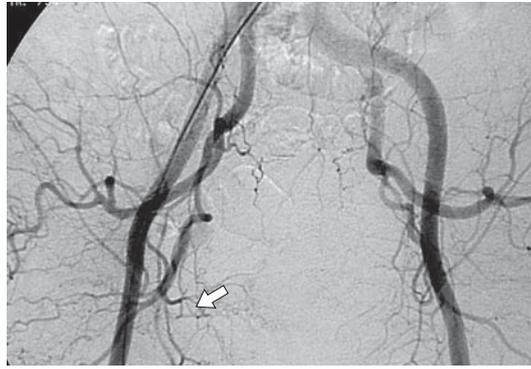


Fig. 3. Pelvic angiogram of a female patient with cervical cancer complicated with bleeding after radiotherapy: the left uterine artery is not clearly determined, the right uterine artery is thinned (arrow), there is no vascularization over the uterus.

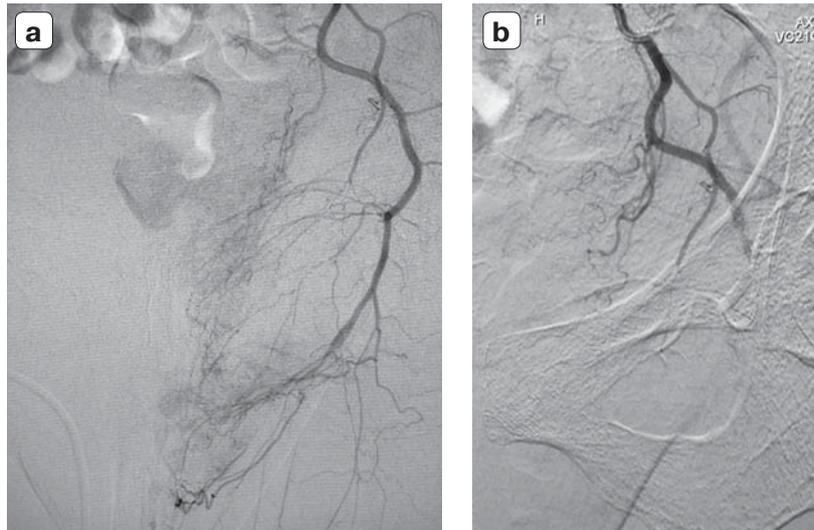


Fig. 4. Selective angiograms before (a) and after embolization (b) of the anterior part of the left IIA with a haemostatic sponge.

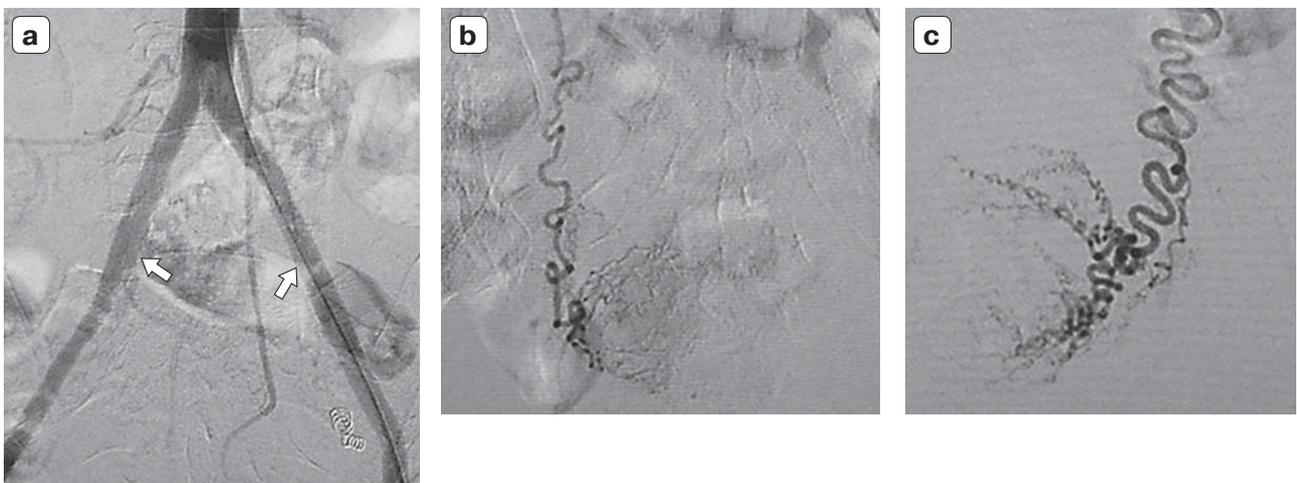


Fig. 5. Angiograms of a female patient with progressed cervical tumor and recurrent bleeding 3 months after embolization of the IIA branches with spherical embolic particles and metal coils.
 a – the pelvic angiogram shows bilateral occlusion of the both IIAs (arrows).
 b, c – selective angiograms of the right (b) and left (c) ovarian arteries which are the sources of tumor revascularization.

Another factor that should be considered in selecting the embolic agent is the need for a further specific anticancer therapy. The combined radiotherapy (CRT) is most effective in cervical cancer. Uterine artery occlusion causes ischemia and/or hypoxia of tumor cells, which in turn leads to inhibition of apoptosis, and can significantly reduce the sensitivity of the tumor to cytostatic agents and radiotherapy (17, 18). Comparing the treatment results in patients with cervical cancer T2NxM0 who underwent CRT with preliminary uterine artery occlusion and in patients receiving CRT without pre-embolization, we found a statistically significant decrease in the complete response rate from 87% to 54% but the total number of positive responses did not differ. Although the haemostatic sponge is a biodegradable material, the bleeding is stopped in 97% of cases, moreover, in all patients on Day 7–10 after embolization, the exophytic component of the tumor is decreased, which contributes to the safest intracavitary irradiation. The bleeding recurs in up to 7% of patients and the rate of repeated bleeding depends on the efficacy of further anti-tumor treatment rather than the embolizing agent. Thus, although the non-biodegradable spherical embolic particles and metallic coils are used, the recurrent bleeding is observed at different time points in progressed cervical tumor, and the ovarian arteries may be the sources of revascularization while the previously embolizing arteries are still occluded (Fig. 5).

Embolization for bladder tumors

The main principles of embolization in bleeding from a bladder tumor should be the safety and occlusion of all vessels involved in blood supply of the tumor. When planning endovascular intervention, a special attention should be paid to the sources and features of neoplasm vascularization (Fig. 6)

The selective embolization of the vesicle arteries makes sense only in case of hypervascular tumor and in the absence of additional sources of blood supply, in all other cases it is reasonable to occlude the anterior part of the IIA. Moreover, embolization should be bilateral because the collaterals are opened soon after it (Fig. 7). Gelatine microspheres (300-700 μm), haemostatic sponge, spherical embolic particles, and metal coils are used as embolizing agent in bladder tumors (6, 19, 20).

However, in case of occlusion of the anterior part of the IIA, the risk of necrotic complications caused by embolization of the non-target arteries with small embolic particles, such as gluteal necrosis, lower extremity paralysis, pelvic peritonitis, etc. should be considered (21, 22, 23). If the selective catheter placement in the IIA visceral branches is practically impossible due to anatomical features (distributed structure or short anterior part of the IIA), the so-called redistributive technique is used (24). For this purpose, the superior and/or inferior gluteal arteries are catheterized and occluded with metal coils (Fig. 8). After that, the catheter is placed in the trunk of the IIA and the remaining anterior part is embolized with large fragments of the haemostatic sponge.

In general, arterial embolization is a safe method that helps to stop tumor bleeding in 80–90% of patients with bladder cancer. Moreover, similar to endovascular haemostasis in cervical tumors, in 1–2 weeks after embolization, patient's haemoglobin level and RBC count recover which allows to start or continue specific anti-tumor therapy. Hence, arterial embolization can be considered as the method of choice for macrohaematuria caused by a malignancy. Although all arteries supplying the malignancy are occluded at the time of completion of the endovascular intervention, 8-36% of patients have recurrent bleeding associated with recanalization of occluded arteries, collateral development in the IIA region, and continued tumor growth (Fig. 9). The repeat embolization combined with medical haemostatic therapy is effective for recurrent bleeding.

Conclusion

Therefore, arterial embolization can be considered as an effective and safe method to control the bleeding from the cervical and bladder tumors. The diagnostic angiography is an integral part of the endovascular treatment required to assess the arterial anatomy of the pelvic organs, to identify the sources of blood supply and the pattern of tumor vascularization, which in turn allows to plan further treatment. Rational use of X-ray endovascular interventions increases efficacy of the treatment and diagnostics in patients with bladder and cervical cancer by stopping bleeding and expanding the number of patients who can receive specific anti-tumor therapy.

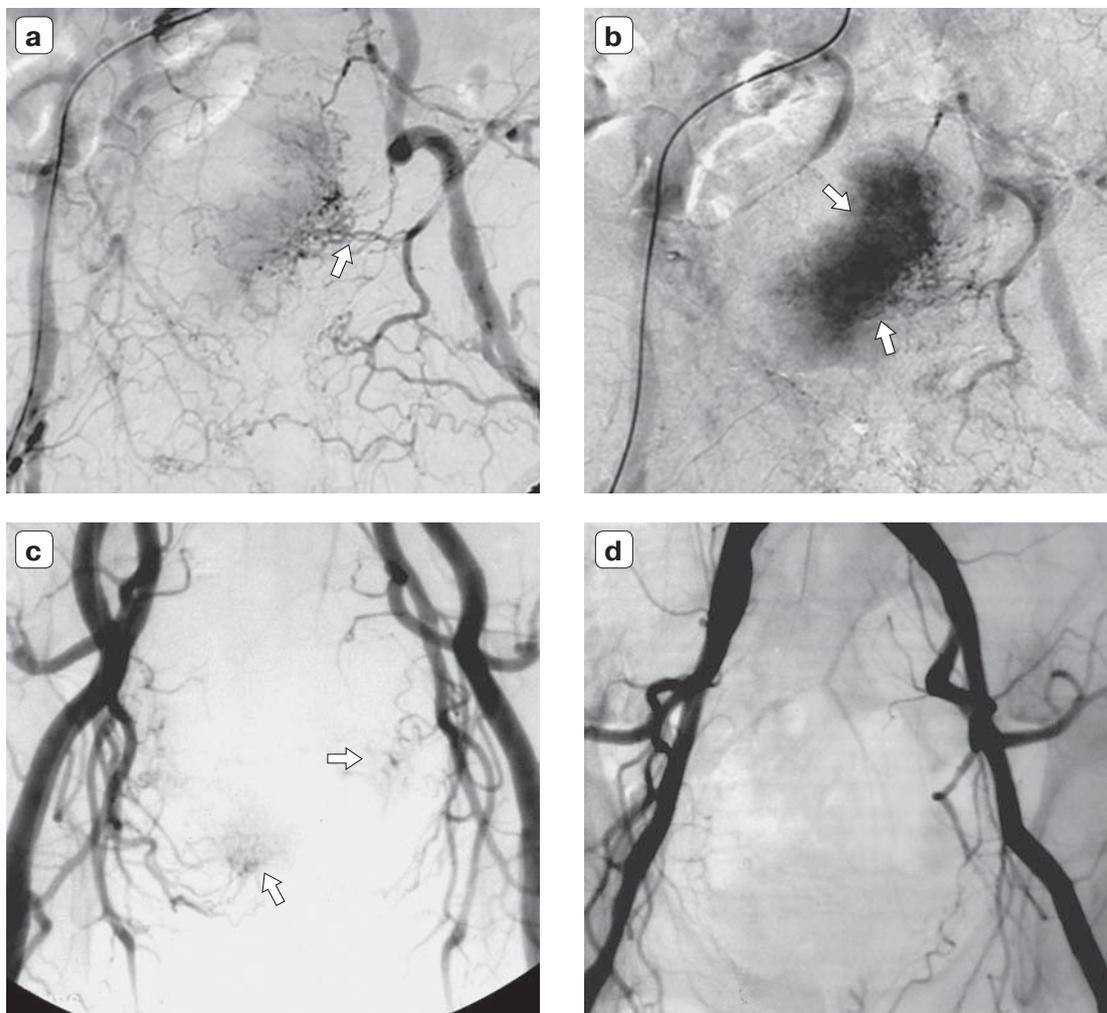


Fig. 6. The blood supply to the bladder tumors (pelvic arteriogram).
 a – the dilated left vesicle arteries are visualized in the arterial phase (arrow), the tumor is hypervascular;
 b – “tumor spot” phenomenon is detected in the parenchymal phase (arrows);
 c – vesicle arteries are moderately dilated on both sides, tumor vascularization is moderate, the single neovascularization areas are visualized (arrows);
 d – vesicle arteries are not clearly visualized, the tumor is hypovascular.

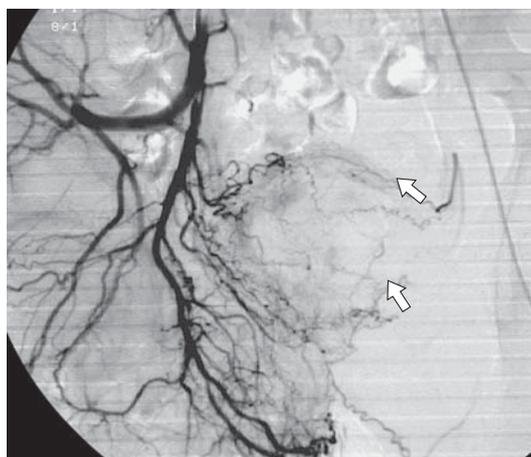


Fig. 7. Selective angiogram of the right IIA after embolization of the left IIA branches with haemostatic sponge fragments: there is retrograde filling of the peripheral branches of the left vesicle arteries (arrows).

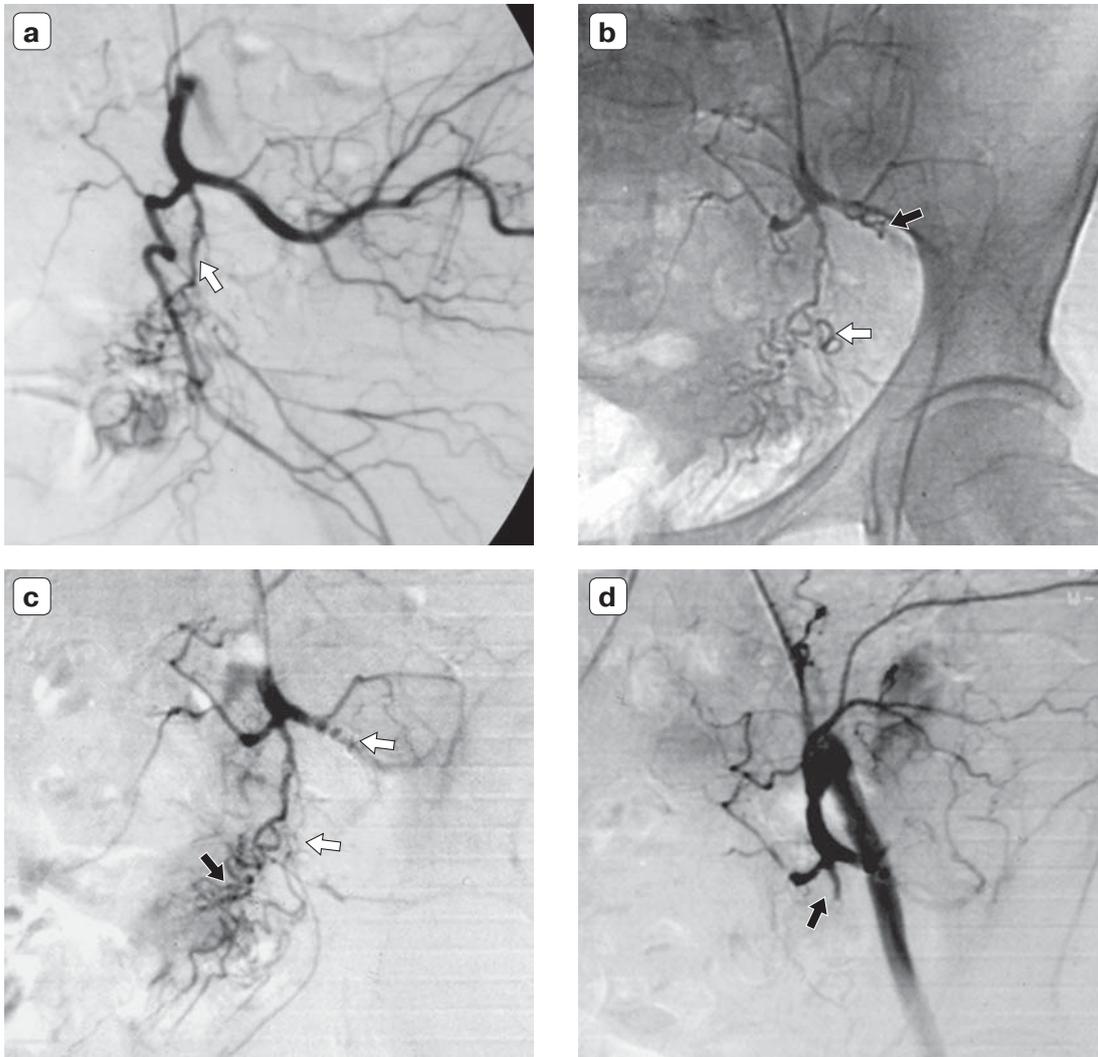


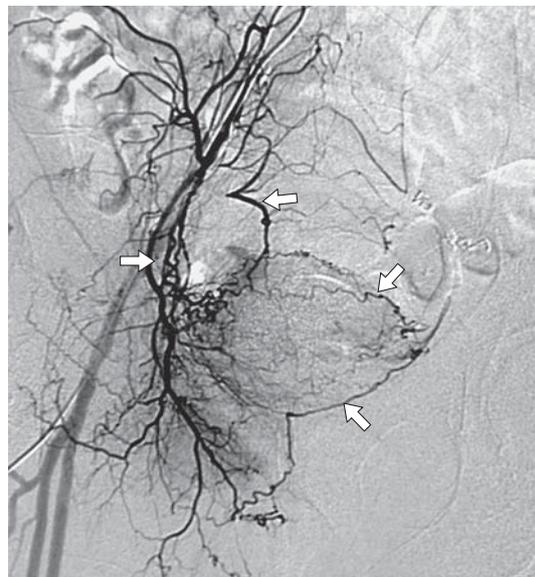
Fig. 8. Selective angiograms of the left IIA before and after redistributive embolization of its branches with metal coils and haemostatic sponge in a male patient with a bladder tumor.

a – before embolization, there are distributed structure of the left internal iliac artery and non-dilated vesicle arteries (white arrow).

b, c – redistributive embolization of the superior (black arrow) and inferior (white arrow) gluteal arteries (b) with metal coils; occlusion of the gluteal arteries (black arrows) with preserved patency of the vesicle arteries (white arrow) (c).

d – control angiogram after embolization of the vesicle arteries with haemostatic sponge (arrow).

Fig. 9. Selective angiogram of the right IIA of a male patient with recurred bleeding from the bladder tumor 5 months after embolization of the IIA branches with haemostatic sponge and metal coils: the blood flow in both IIAs (arrows) is restored.



Список литературы [References]

1. Абизгильдин А.Н., Фазлетдинов А.Д., Галимзянов В.З. Спасительная цистэктомия в лечении рака мочевого пузыря с урологическими осложнениями. *Онкоурология*. 2009, 3, 16–18.
Abizgildin A.N., Fazletdinov A.D., Galimzyanov V.Z. Salvage cystectomy for bladder cancer with urological complications. *Oncourology*. 2009, 3, 16–18. (In Russian)
2. Eleje G.U., Eke A.C., Igberase G.O. et al. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, 5, CD011000.
3. Abt D., Bywater M., Engeler D.S., Schmid H.P. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer. *Int. J. Urol.* 2013; 20 (7), 651–660.
4. Саурпнар С.С., Гураслан Н., Сентурк В. et al. Salvage therapy in acute life-threatening vaginal bleeding of cervical cancer: Hypogastric artery embolization. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2016, 55, 607–608.
5. Chen C.S., Park S., Shin J.H. et al. Endovascular treatment for the control of active vaginal bleeding from uterine cervical cancer treated with radiotherapy. *Acta Radiol.* 2018, 59 (11), 1336–1342.
6. Loffroy R., Pottecher P., Cherblanc V. et al. Current role of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage. *Diagn. Interv. Imaging.* 2014, 95 (11), 1027–1034.
7. Goldstein H.M., Medellin H., Ben-Menachem Y. Transcatheter arterial embolization in the management of bleeding in the cancer patients. *Radiology.* 1975, 115 (3), 603–608.
8. Dotter C.T., Goldman M.L., Rösch J. Instant selective arterial occlusion with isobutyl 2-цианоакрилат. *Radiology.* 1975, 114 (1): 227–230.
9. Günther R., Klose K., Thelen M., Jacobi G. Superselektive Embolisierung mit Gewebekleber im Urogenitaltrakt. *Rofo.* 1981, 134 (5): 536–549.
10. Mihmanli I., Cantasdemir M., Kantarci F. et al. Percutaneous embolization in the management of intractable vaginal bleeding. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2001, 264 (4): 211–214.
11. Borel U., Fernstrom J. The adnexal branches of the uterine artery. *Acta Radiol.* 1953, 40 (6), 561–582.
12. Macarini N., Scursatone M., Zinicola N. L'arteriografia pelvica nello studio della patologia ginecologica. *Radiol. Med.* 1959; 65(2):1041–1069.
13. Nilsson J. Angiography in tumors of the urinary bladder. *Acta Radiol. [Diagn.]* 1967, Suppl. 263.
14. Хамзин А. Ренгенодиагностика опухолей женских половых органов (по данным ангиографического исследования): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Алма-Ата, 1994.
Khamzin A X-ray diagnostics of female genital tract tumors (based on angiography results): Author's abstract doct. of med. sci. Alma-Ata, 1994. (In Russian)
15. Lang E.K. Angiography in the diagnosis and staging of pelvic neoplasms. *Radiology.* 1980, 134 (2), 353–358.
16. Myllylä V., Päivänsalo M., Leinonen A. Angiographic diagnosis at gastrointestinal hemorrhage. *Diagn. Imaging Clin. Med.* 1984, 53 (3), 135–140.
17. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Магдон Э. Кислородный эффект и лучевая терапия опухолей. М.: Медицина, 1980, 45–90.
Yarmonenko S.P., Waynson A.A., Magdon E. Oxygen effect and radiotherapy of the tumors. М.: Meditsina, 1980, 45–90. (In Russian)
18. Деньгина Н.В., Родионов В.В. Основы лучевой терапии злокачественных новообразований: учебно-методическое пособие для врачей и студентов. Ульяновск: УлГУ, 2013. 87 с.
Dengina N.V., Rodionov V.V. Basis of radiotherapy for malignancies: Guidance Manual for Doctors and Students. Ulyanovsk: UIGU, 2013. 87 p. (In Russian)
19. Nabi G., Sheikh N., Greene D., Marsh R. Therapeutic transcatheter arterial embolization in the management of intractable haemorrhage from pelvic urological malignancies: preliminary experience and long-term follow-up. *BJU Int.* 2003, 92 (3), 245–247.
20. Korkmaz M., Şanal B., Aras B. et al. The short- and long-term effectiveness of transcatheter arterial embolization in patients with intractable hematuria. *Diagn. Interv. Imaging.* 2016, 97 (2), 197–201.
21. Шмидт И.З., Поляков Д.А. Тяжелое осложнение чрескатетерной эмболизации внутренних подвздошных артерий. *Советская медицина*. 1985 (2), 119–120.
Schmidt I.Z., Polyakov D.A. Severe complication of transcatheter embolization of the internal iliac arteries. *Sovetskaya Meditsina*. 1985, 2, 119–120. (In Russian)
22. Москвичев В.Г. Анализ осложнений при эмболизации сосудов брюшной полости. *Клиническая хирургия*. 1989, 7, 59–60.
Moskvichev V.G. Analysis of complications in embolization of the abdominal vessels. *Clinical surgery*. 1989, 7, 59–60. (In Russian)
23. Suzuki T., Shindo M., Kataoka Y. et al. Clinical characteristics of pelvic fracture patients with gluteal necrosis resulting from transcatheter arterial embolization. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2005, 125 (7), 448–452.
24. Woods D., Bechtel W., Charnsangave J.C. et al. Gluteal artery occlusion: intra-arterial chemotherapy of pelvic neoplasms. *Radiology.* 1985, 155 (2), 341–343.

Сведения об авторах [Authors info]

Суворова Юлия Владимировна – доктор мед. наук, член правления Российского научного общества интервенционных кардиоангиологов, заместитель главного врача по научной работе Санкт-Петербургской клинической больницы РАН, Санкт-Петербург.

* **Адрес для переписки:** Суворова Юлия Владимировна – 194292, СПб., ул. Руднева, д. 21, кв. 1, кв. 216.
E-mail: juliavsuvorova@mail.ru

Yulya V. Suvorova – doct. of med. sci., member of the board of the Russian Scientific Society of Interventional Cardioangiology, Deputy Head Physician for Scientific Work, Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg.

* **Address for correspondence:** Yulya V. Suvorova – 21, bld. 1, apt. 216, Rudneva str., Saint Petersburg, 194292.
E-mail: juliavsuvorova@mail.ru

Статья получена 29 марта 2019 г.
Manuscript received on March 29, 2019.

Принята в печать 29 мая 2019 г.
Accepted for publication on May 29, 2019.