

На правах рукописи

ЯСТРЕБОВ

Иван Павлович

ИЗОЛИРОВАННАЯ ХИМИОГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ПЕРФУЗИЯ ТАЗА В
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫМИ ОПУХОЛЯМИ
ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург — 2024

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

Научные руководители:

Суров Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, доцент

Беляев Алексей Михайлович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Таразов Павел Гадельгараевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий отделением ангиографии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Афанасьев Сергей Геннадьевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии Научно-исследовательского института онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский центр российской академии наук» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медико-хирургический центр имени Н.И.Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится « » _____ 2024 г. в часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.2.050.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spb-gmu.ru..>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

С.Ю.Боровец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В России на протяжении последнего десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости злокачественными опухолями органов малого таза. В структуре общей онкологической заболеваемости новообразования данной локализации составляют около 25%, причём местнораспространённый характер заболевания диагностируется у 20-40% больных при первичной установке диагноза (Беляев А.М., 2018; Каприн А.Д. и др., 2018). По данным Каприна А.Д. (2015), за десятилетний период прирост абсолютного числа впервые выявленных злокачественных новообразований прямой кишки составил 18,3%, рака шейки матки – 26,1%, яичников – 9,9%, тела матки – 37,3%, влагалища – 4,2%, рака мочевого пузыря – 16,2%, предстательной железы – 146,2%.

Стандартом оказания онкологической помощи пациентам со злокачественными новообразованиями органов малого таза является проведение комплексного лечения, которое включает неoadъювантную химио- и/или химиолучевую терапию и хирургическое лечение. Несмотря на существенный прогресс и достижения в онкологии, лекарственной фармакологии, в хирургической технике и анестезиологии, при выполнении расширенных и комбинированных хирургических вмешательств сохраняются высокими показатели послеоперационной летальности и частота осложнений, которые значительно ограничивают возможности хирургического метода лечения данной категории больных. Послеоперационная летальность составляет 7-27%, а частота послеоперационных осложнений остаётся на уровне 35–75% (Шостка К.Г. и др., 2014; Афанасьев С.Г. и др., 2018; V. Andikyan et.al., 2012). По-прежнему на высоком уровне сохраняется частота местного рецидивирования (15,1–50,2%) и метастатического прогрессирования заболевания (30,3–60,7%). Общая пятилетняя выживаемость после выполнения радикальных комбинированных операций составляет 23–76,6% (Царьков П.В. и др., 2004; Широкопад В.И., 2008; Васильченко М.В., 2018). Хирургическое лечение данной категории больных выполняется только в 25-30% случаев, что обусловлено высокой послеоперационной летальностью и определенными трудностями реабилитации оперированных больных (Беляев А.М., и др., 2017, 2018; Каприн А.Д. и др., 2018, 2019).

Поэтому приоритетное значение в лечении данной категории пациентов имеют методы комбинированной терапии, которые оказывают выраженный цитотоксический эффект по отношению к злокачественной опухоли. Однако токсическое действие противоопухолевых препаратов увеличивает частоту и тяжесть системных побочных реакций и осложнений, что существенно ограничивает возможности методов комбинированной терапии (Гафтон Г.И. и др., 2004; Гранов А.М. и др., 2013; Таразов П.Г. и др., 2015). В связи с этим одним из наиболее перспективных путей повышения эффективности лечения больных местнораспространёнными злокачественными опухолями малого таза является усиление локальной противоопухолевой активности и минимизация системных эффектов комбинированной терапии. В настоящее время рентгенэндоваскулярные вмешательства и регионарная химиотерапия являются важными составляющими

комбинированного лечения онкологических больных в адьювантном и неoadьювантном режиме, а также симптоматической терапии у пациентов с различными осложнениями (кровотечение, интенсивный болевой синдром и т.д.). Техническое совершенствование методов внутрисосудистых вмешательств у больных опухолями малого таза и дальнейшее развитие идеологии создания высокой концентрации химиопрепарата в опухоли во многом определили появление новых методов локорегионарной терапии, одним из которых является изолированная перфузия таза (ИПТ).

В настоящее время концепция изолированной перфузии широко применяется у больных злокачественными опухолями конечностей, лёгких, печени (Гафтон Г.И. и др., 2004; Левченко Е.В. и др., 2012; Rizell M. et al., 2008; S.Ben-Shabat et al., 2015). В то же время, изолированная химиоперфузия при местнораспространённых злокачественных опухолях малого таза является инновационной технологией, о результатах применения которой сообщается в ограниченном числе публикаций зарубежных авторов (S. Murata et al., 2007, 2014; S. Guadagni, et al., 2007, 2017).

Цель исследования

Усовершенствовать методику изолированной химиогипертермической перфузии таза для повышения её безопасности и клинической эффективности при хирургическом лечении больных местнораспространёнными злокачественными опухолями органов малого таза.

Задачи исследования

1. Изучить в эксперименте хирургические аспекты открытой и закрытой методик изолированной химиогипертермической перфузии таза и оценить их безопасность и эффективность.
2. Оценить непосредственные результаты применения в клинической практике стандартных моделей открытой и закрытой методик ИХГПТ.
3. Усовершенствовать методику изолированной перфузии таза с целью профилактики её осложнений и повышения клинической эффективности.
4. Оценить непосредственные клинические результаты применения усовершенствованной методики изолированной химиогипертермической перфузии таза и определить показания к её применению.

Научная новизна исследования

Впервые в эксперименте на животных и в анатомо-хирургическом эксперименте доказана возможность адекватной изоляции сосудистого бассейна области таза, разработаны и апробированы методики закрытой и открытой изолированной химиогипертермической перфузии таза (ИХГПТ). Установлены причины осложнений, возникающих после выполнения стандартной модели ИХГПТ у больных местнораспространёнными злокачественными опухолями органов малого таза. Разработаны дополнительные этапы и хирургические приёмы для оптимизации изолированной химиогипертермической перфузии таза, обеспечивающие повышение её безопасности и клинической эффективности. Впервые в отечественной

клинической практике у статистически значимого числа больных местнораспространёнными злокачественными опухолями органов малого таза использована модифицированная методика ИХГПТ и доказаны её преимущества перед стандартной моделью операции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Научно обоснована возможность полноценной изоляции сосудистого бассейна области таза с целью проведения регионарной высокодозной химиотерапии. Разработана экспериментальная модель ИХГПТ, обеспечивающая надёжную изоляцию сосудистого бассейна области таза, а также необходимые условия для дальнейшего совершенствования хирургических аспектов и режимов проведения данной операции. Проанализированы непосредственные результаты использования стандартной модели ИХГПТ у больных местнораспространёнными злокачественными опухолями органов малого таза, проведён детальный анализ послеоперационных осложнений и определены их причины. Разработаны дополнительные этапы (эксфузия крови из изолированной области таза до введения химиопрепарата с аутогемотрансфузией после окончания ИХГПТ) и технические приёмы (ишемическое прекондиционирование, болюсное введение химиопрепарата, плазмифльтрация при отмывании перфузионного контура) для оптимизации изолированной химиогипертермической перфузии таза. Изучены непосредственные результаты модифицированной методики закрытой ИХГПТ и доказаны её безопасность и клиническая эффективность. Определены показания к применению открытой и закрытой методик ИХГПТ у больных местнораспространёнными злокачественными опухолями органов малого таза.

Методология и методы исследования

С целью получения адекватных результатов исследования в работе использован принцип системного последовательного применения метода научного познания. Результатами анализа источников информации стали обоснование актуальности и уточнение задач диссертационного исследования. Теоретической основой работы послужили публикации зарубежных авторов в области изучения вопросов применения регионарной химиотерапии в лечении больных местнораспространёнными и рецидивными злокачественными опухолями органов малого таза. Для решения поставленных задач исследования использованы системный метод научного познания, сравнительно-сопоставительные методы анализа данных экспериментальных, клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и хирургических методов. Структура и организация работы определялись целью исследования и заключались в создании экспериментальной модели инновационной методики регионарной химиотерапии - изолированной химиогипертермической перфузии таза и в её клиническом применении у пациентов с местнораспространённым и рецидивным раком органов малого таза.

Работа выполнена с использованием современных методов исследования и обработки данных.

Диссертационное исследование представлено экспериментальным и

клиническим разделами, одобрено этическим комитетом ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе».

Дизайн исследования: проспективное многоцентровое клиническое исследование с экспериментальным обоснованием методик.

Базы проведения научного исследования: ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Объект исследования и количество наблюдений: экспериментальные животные (свиньи породы крупная белая массой 45-55 кг; n=6), трупы взрослых людей (в возрасте от 58 до 70 лет; n=7) и больные местнораспространёнными и рецидивными злокачественными опухолями органов малого таза (n=20).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изученные и отработанные в эксперименте хирургические приемы выполнения методики изолированной химиогипертермической перфузии таза технически воспроизводимы. Достигаемая при этом сосудистая изоляция области таза обеспечивает высокую концентрацию химиопрепарата и не вызывает нарушений гомеостаза, что свидетельствует о безопасности и эффективности данной методики.
2. Стандартные модели проведения открытой и закрытой ИХГПТ у больных местнораспространённым раком органов малого таза не вызывают выраженных системных нарушений гомеостаза, однако часто сопровождаются анемией и нефропатией постгеморрагической или токсической этиологии.
3. Предложенные дополнительные этапы операции в виде эксфузии крови из изолированной области таза, болюсного введения химиопрепарата в перфузионный контур, плазмофильтрации перфузата и заключительной аутогемотрансфузии сводят к минимуму риск осложнений после ИХГПТ и повышают ее эффективность.
4. Усовершенствованная методика изолированной химиогипертермической перфузии достоверно улучшает результаты хирургического лечения и показатели качества жизни пациентов с местнораспространённым раком органов малого таза.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты исследования доложены и обсуждены на IX Всероссийской конференции Ассоциации общих хирургов Российской Федерации с международным участием, Ярославль (2016); Всероссийском Конгрессе с международным участием «ХИРУРГИЯ — XXI век: соединяя традиции и инновации» К 115-й годовщине 1-го Съезда хирургов России, Москва (2016); Научно-практической конференции с международным участием «Рентгенхирургия в онкологической практике», Москва (2017); конференции с международным участием «Изолированная перфузия тазовой области - обмен опытом», Москва (2018); XI съезде онкологов России, Ярославль (2021).

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс и в

практику лечебной работы ГБУ «СПБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

Личный вклад автора в исследование

Автором выполнен анализ отечественной и иностранной литературы, посвящённой исследуемой проблеме, и обоснована актуальность темы диссертации. Совместно с научными руководителями сформулированы цель и задачи исследования. Самостоятельно разработан дизайн исследования, организована и выполнена его экспериментальная часть. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении больных местнораспространённым и рецидивным раком органов малого таза и проводил анализ полученных результатов. Соискателем выполнены сбор и обработка медицинской информации, анализ результатов лечения пациентов, статистическая обработка полученных результатов. Сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Совместно с другими авторами публикаций соискателю принадлежат теоретические разработки, идеи и результаты экспериментального и клинического исследования, касающиеся изучения изолированной химиогипертермической перфузии органов малого таза. Автором написаны тексты диссертации и автореферата, подготовлена электронная версия доклада.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 35 рисунками и 26 таблицами. Список литературы содержит 225 источников, из которых 88 отечественных и 137 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для реализации цели и решения поставленных задач диссертационная работа была разделена на экспериментальную и клиническую части исследования. Дизайн работы представлен на рисунке 1.

Экспериментальная часть работы выполнена на 6 свиньях породы крупная белая массой 55-65 кг в условиях операционной вивария ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова».

Задачами экспериментального исследования являлись отработка технических аспектов выполнения открытой (группа А (n=3)) и закрытой (группа В (n=3)) методик изолированной перфузии таза и оценка их безопасности.

Анатомическая часть исследования выполнена на кафедре нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Исследования выполнены

на 7 небальзамированных трупах взрослых людей в возрасте от 44 до 76 лет, причина смерти которых не была связана с опухолевыми заболеваниями органов брюшной полости и малого таза.

Дизайн исследования

Анализ литературных источников, посвящённых изолированной перфузии таза		
Задача 1 Изучить в эксперименте хирургические аспекты открытой и закрытой методик изолированной химиогипертермической перфузии таза и оценить их безопасность и эффективность	Экспериментальные животные (n = 6)	Трупы взрослых людей (n = 7)
	Технические аспекты и безопасность открытой (Группа А (n=3)) и закрытой (Группа В (n=3)) ИХГПТ	Технические аспекты открытой ИХГПТ
↓		
Задача 2 Оценить непосредственные результаты применения в клинической практике стандартных моделей открытой и закрытой методик ИХГПТ	- Оценка безопасности ИХГПТ - Изучение фармакокинетики цисплатина при ИХГПТ	
	Осложнения: - Интраоперационная кровопотеря - Токсическое действие химиопрепарата	
↓		
Задача 3 Усовершенствовать методику изолированной перфузии таза с целью профилактики её осложнений и повышения клинической эффективности	- Эксфузия крови из изолированного контура, с послеоперационной аутогемотрансфузией - Плазмочелювация перфузата при «отмывке» контура - Ишемическое прекондиционирование нижних конечностей - Болюсный режим введения химиопрепарата	
↓		
Задача 4 Оценить непосредственные клинические результаты применения усовершенствованной методики изолированной химиогипертермической перфузии таза и определить показания к её применению	- Оценка безопасности ИХГПТ - Оценка осложнений - Оценка эффективности ИХГПТ (опухольный ответ, качество жизни, болевой синдром) - Изучение фармакокинетики цисплатина при ИХГПТ	

Рисунок 1. Дизайн диссертационного исследования

Задачей анатомического исследования являлась отработка технических аспектов выполнения открытой методики изолированной перфузии таза.

Клиническая часть диссертационного исследования включала 4 раздела:

1. Применение изолированной химиогипертермической перфузии таза у

больных местнораспространёнными злокачественными опухолями органов малого таза.

2. Оптимизация методики проведения ИХГПТ с целью повышения её эффективности и профилактики послеоперационных осложнений

3. Изучение фармакокинетики химиопрепарата (цисплатин) в ходе проведения изолированной химиогипертермической перфузии таза для оценки эффективности сосудистой изоляции области таза.

4. Оценка непосредственных результатов изолированной химиогипертермической перфузии таза у больных местнораспространённым раком органов малого таза.

Изолированную химиогипертермическую перфузию таза выполнили 20 пациентам (15 женщин, 5 мужчин) в возрасте от 38 до 75 лет (средний возраст $55,1 \pm 10,2$ лет) с подтверждёнными в результате гистологических исследований местнораспространёнными злокачественными опухолями органов малого таза или их рецидивами. Индекс Карновского, отражающий общее состояние больных, был не ниже 30%, оценка по шкале ECOG – не выше 3 баллов.

У 15 пациентов выполнено 18 процедур закрытой изолированной перфузии таза (у трёх больных повторно). В 5 случаях больным с осложнённым местнораспространённым раком органов малого таза с адьювантной целью проводили открытую изолированную перфузию таза после выполнения радикальной операции.

Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу (группа I) были включены 5 пациентов, которым ИХГПТ проводилась в 2015 и 2016 г. 15 больных, которым ИХГПТ проводилась с 2017 по 2019 г., включены во вторую группу (II группа). Основные клинические данные пациентов представлены в таблице 1.

Изолированную химиогипертермическую перфузию органов малого таза выполняли в ГБУ «НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», клинике военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Протокол обследования пациентов перед выполнением ИХГПТ включал лабораторные тесты, электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов живота, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей, фиброколоноскопию, фиброгастродуоденоскопию, спиральную компьютерную томографическую ангиографию головы, груди и живота, магнитно-резонансную томографию таза, эхокардиографию, радиоизотопное исследование функции почек, исследование функции внешнего дыхания, определение уровня онкомаркеров СА-19-9, СА-125, РЭА, гистологическое исследование биоптата опухоли.

В плане предоперационной подготовки всем пациентам проводилась комплексная метаболически-ориентированная терапия, включавшая кардиотропные препараты, субстратные антигипоксантаы, антикоагулянты.

Для стадирования опухолевого процесса применяли TNM классификацию злокачественных опухолей 7-го пересмотра (2010).

Оценку качества жизни проводили методом индивидуального анкетирования с помощью опросников SF-36 (Short Form-36 Health Status Survey) и BPI (BRIEF PAIN INVENTORY). Исследование качества жизни больных проводили для оценки эффективности лечения по интегральным показателям их физического, социального,

эмоционального и психического функционирования.

В состав перфузионного контура включали центробежный насос с электромагнитной бесконтактной муфтой, термостатирующую водяную баню с теплообменником и жидкостной резервуар, которые последовательно соединяли между собой пластиковыми магистралями для экстракорпорального кровообращения. Для оксигенации перфузионного раствора в состав установки включали мембранный оксигенатор.

Общие характеристики проведения изолированной химиогипертермической перфузии таза для лечения больных местнораспространённым раком органов малого таза представлены в таблице 2.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных местнораспространёнными опухолями органов малого таза

Критерий сравнения	Группа I (N=5)		Группа II (N=18)	
	Открытая методика (n=2)	Закрытая методика (n=3)	Открытая методика (n=3)	Закрытая методика (n=12)
Распределение пациентов				
Мужчины/Женщины	1/1	1/2	1/2	2/10
Средний возраст	55,5±4,5	67.3±10.2	47,6±9,5	55,6±10,9
Рецидивная опухоль	-	2	1	6
Первичная опухоль	2	1	2	6
Стратификация опухоли				
Рак влагалища	-	-	-	2 (1)
Рак шейки матки	1	2	1	3
Рак тела матки	-	-	1	3 (1)
Рак сигмовидной кишки	-	-	-	1
Рак прямой кишки	1	1	1	4 (1)
Саркома мягких тканей таза	-	-	-	2
Всего ИХГПТ	2	3	3	15 (3)
Показания для ИХГПТ				
Адьювантная	2	-	3	-
Неoadьювантная	-	-	-	5 (2)
Паллиативная	-	3	-	10 (1)

N – количество проведённых процедур ИХГПТ; n – количество пациентов; () – количество повторных процедур.

У 15 пациентов выполнено 18 процедур закрытой изолированной перфузии таза (у трёх пациентов повторно). В 5 случаях, после выполнения радикальной срочной операции, с адьювантной целью проводили открытую изолированную перфузию таза. Длительность процедуры при закрытой методике составила $34 \pm 2,4$ мин., при открытой – $36,4 \pm 3,8$ мин. Перфузию проводили в гипертермическом режиме (температура водяной бани составляла 44°C) со скоростью 300 мл/мин. В ходе проводимого исследования были применены гипероксический (N=13) и гипоксический режимы перфузии (N=10).

Таблица 2 – Основные режимы и параметры методики изолированной химиогипертермической перфузии таза

Критерий сравнения	Закрытая методика (n=15)	Открытая методика (n=5)
Количество процедур (повторных)	18 (3)	5 (0)
Длительность (мин.)	$34 \pm 2,4$	$36,4 \pm 3,8$
Скорость (мл/мин)	300	300
Температура ($^\circ\text{C}$)	44	44
Гипероксия	10	3
Плазмофльтрация	15	3
Аутогемотрансфузия	15	3
Ангиографическая система	11	-
Рентген-хирургическая установка РТС-612	7	-

С целью снижения возможных системных токсических осложнений применяли плазмофльтрацию перфузата (N=18). С целью профилактики послеоперационной анемии проводили аутогемотрансфузию (N=18).

Для оценки эффективности сосудистой изоляции перфузируемой области проводили количественное определение цисплатина в пробах из изолированной области таза и из периферической крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП). Забор проб осуществляли из периферической вены и из артериальной линии экстракорпорального контура на 5, 10, 15, 20, 25 и 30-й минутах и через один час после перфузии.

Степень тяжести осложнений, возникающих в результате использования противоопухолевых средств оценивали, применяя шкалу токсичности CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (National Institutes of Health, National Cancer Institute).

С целью оценки клинической эффективности ИХГПТ, через 30 суток после проведения процедуры выполняли контрольную магнитно-резонансную томографию области таза. Анализ полученных результатов проводили с использованием критериев оценки эффективности лечения по шкале RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2013 (Excel) и Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, Inc.). Для определения статистической значимости различий переменных между группами применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий) для сравнения двух независимых выборок и непараметрический статистический критерий Уилкоксона для связанных выборок (W-критерий). Различия между группами признавали значимыми по уровню среднего значения при вероятности различия между группами, составляющей не менее 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты исследований

Результаты применения ИХГПТ в эксперименте продемонстрировали относительную безопасность процедуры. Все животные перенесли изолированную химиогипертермическую перфузию органов малого таза удовлетворительно. Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде осложнений не было. В течение всего эксперимента и после его завершения отклонения показателей частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхания, напряжения кислорода крови и уровня гемоглобина не выходили за границы референсных значений. Анализ результатов фармакокинетики цисплатина в сосудистом русле малого таза (МТ) и в системном кровотоке (СК) представлен в таблице 3 и доказывает эффективность применённой методики изоляции сосудистого русла области таза с целью проведения локальной высокодозной химиотерапии.

Таблица 3 – Показатели концентрации цисплатина в системном кровотоке (СК) и в сосудистом русле малого таза (МТ) экспериментальных животных при ИХГПТ

Показатель	Группа А (n=3)		Группа В (n=3)	
	МТ	СК	МТ	СК
С _{max} (мг/л)	61,9±0,7*	8,9±0,1*	63,4±0,3*	6,1±1,0*
AUC (мг×мин/л)	1371,0	176	1434	144
AUC МТ / AUC СК	7,79		9,96	

МТ – малый таз; СК – системный кровоток; n – количество животных в группе; С_{max} - максимальная концентрация; AUC-площадь под кривой; * – $p < 0,05$.

Различия в концентрации цисплатина в системном кровотоке и в сосудистом русле изолированной области таза носили статистически достоверный характер. Статистически значимых различий между соответствующими значениями концентрации цисплатина в группах А и В не получено ($p > 0,05$), что свидетельствует об одинаковой эффективности сосудистой изоляции в обеих группах.

Фармакокинетические кривые зависимости концентрации цисплатина от времени перфузии в эксперименте на животных при проведении ИХПТ представлены на рисунках 2, 3.

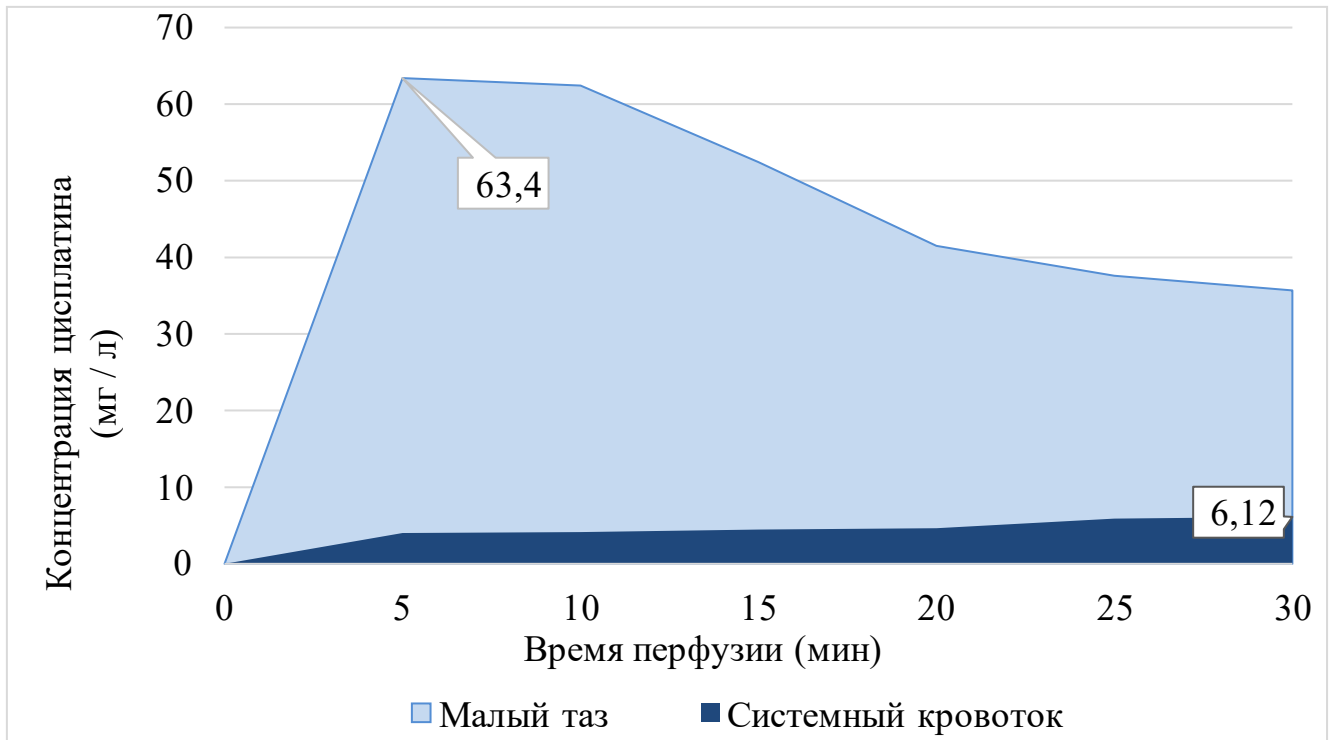


Рисунок 2 – Фармакокинетика цисплатина в малом тазу и системном кровотоке при ИХПТ у экспериментальных животных группы А

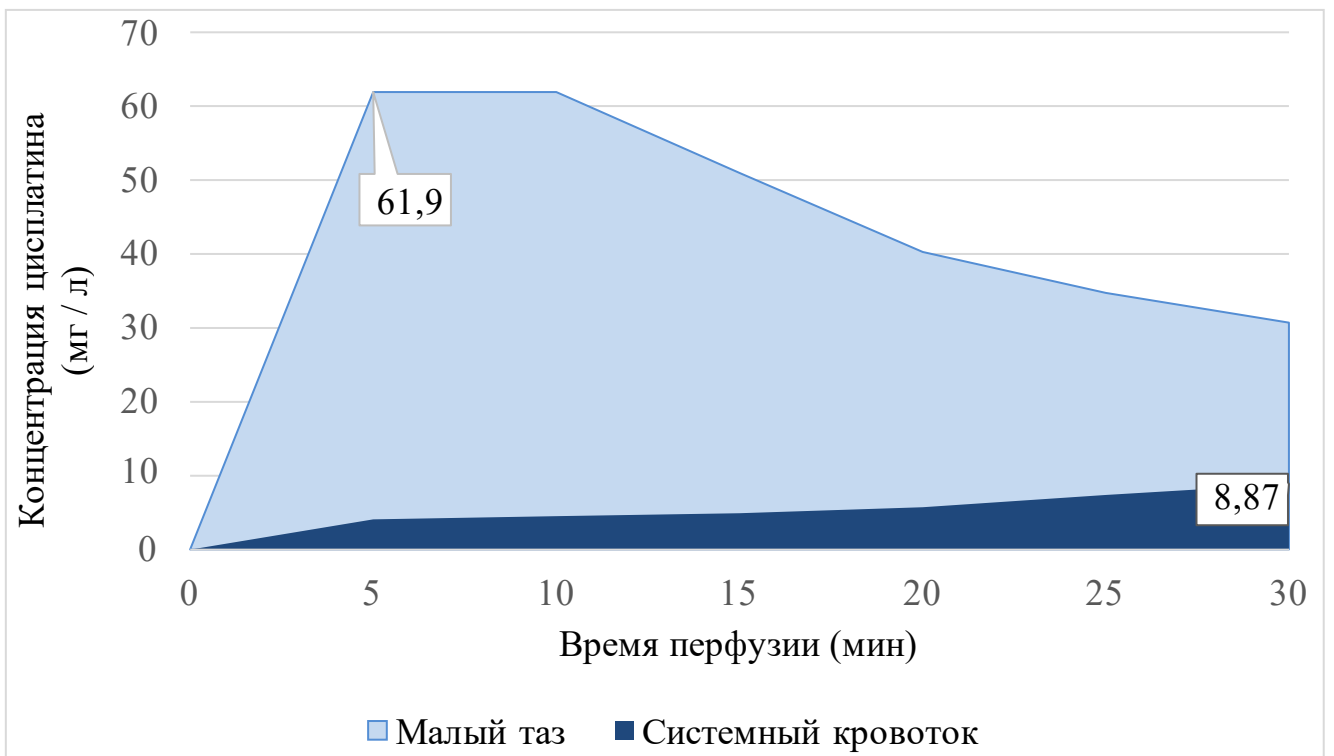


Рисунок 3 – Фармакокинетика цисплатина в малом тазу и системном кровотоке при ИХПТ у экспериментальных животных группы В

Значение отношения AUC для изолированной области и системного кровотока, позволяющее оценить полноту сосудистой изоляции области таза, в группе А составило 7,79, а в группе В – 9,96, что соответствует результатам экспериментов, описанных в иностранной литературе, и свидетельствует о высоком уровне сосудистой изоляции области таза. За счёт этого обеспечиваются высокая концентрация химиопрепарата в перфузируемой области и минимизация его побочных эффектов.

Высокая концентрация противоопухолевого препарата непосредственно в органах и тканях малого таза определяет значительное повышение эффективности его действия.

В ходе анатомической части исследования были отработаны технические аспекты доступа к магистральным сосудам, методики канюляции и деканюляции аорты и нижней полой вены, а также способ надёжной фиксации сосудистых канюль. Таким образом, полученные результаты позволили нам применить метод изолированной химиогипертермической перфузии таза в клинической практике.

Анализ непосредственных результатов применения ИХГПТ в лечении больных местнораспространёнными опухолями органов малого таза позволяет сделать выводы о её относительной безопасности и эффективности в создании высокой концентрации химиопрепарата в изолируемой области. Используя результаты измерения концентрации цисплатина в перфузионном контуре и в системном кровотоке у пациентов I группы, были построены фармакокинетические кривые зависимости концентрации цисплатина от времени перфузии для области таза и системного кровотока, и рассчитаны значения площади под полученными кривыми (AUC).

Отношение значения AUC для изолированной области к AUC для системного кровотока является надёжным количественным индикатором эффективности тазовой изоляции и демонстрирует фармакокинетическое преимущество ИПТ. Рассчитанные средние значения AUC и максимальной концентрации цисплатина для системного кровотока и области таза представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Оценка эффективности сосудистой изоляции у пациентов I группы (n=5)

Показатель	Перфузионный контур	Системный кровоток
С _{max} (мг/л)	32,74±1,52	5,23±1,34
AUC (мг /л×мин)	622,18±61,12	92,3±28,20
AUC _{пк} /AUC _{ск}	7,17±2,70	

С_{max} – максимальная концентрация цисплатина; AUC – площадь под кривой; пк – перфузионный контур; ск – системный кровоток

Среднее значение максимальной концентрации (С_{max}) цисплатина в перфузионном контуре составило 32,74±1,52 мг/л, в системном кровотоке – 5,23±1,34 мг/л (p < 0.05). Значение площади под кривой (AUC) составило 622,18±61,12 мг/л×мин и 92,3±28,2 мг/л×мин соответственно (p < 0.05). Отношение площади под кривой в перфузионном контуре и площади под кривой в системном кровотоке

(AUC_{пк}/AUC_{ск}) составило $7,17 \pm 2,7$, что свидетельствует о высокой степени сосудистой изоляции области таза и, следовательно, о возможности проведения регионарной высокодозной химиотерапии.

При этом выявлен ряд осложнений, не повлиявших на непосредственные результаты, но негативно отразившихся на течении послеоперационного периода и продолжительности госпитализации пациентов.

Во-первых, это послеоперационная анемия средней и тяжёлой степени, развившаяся в результате замещения крови изолированной области физиологическим раствором, что потребовало проведения повторных гемотрансфузий. Во-вторых, имелись осложнения, связанные с системным токсическим (нефротоксическим, гематотоксическим) действием химиопрепарата в результате его «утечки» по венозным анастомозам и неполного «отмывания» перфузионного контура. Кроме того, транзиторное повышение уровня КФК, возникшее после длительного пережатия бедренных сосудов, свидетельствовало о субклиническом ишемическом повреждении мышц нижних конечностей.

В связи с этим становится очевидным, что оптимизация методики проведения изолированной химиогипертермической перфузии таза, направленная на профилактику данных осложнений, существенно повысит её безопасность и клиническую эффективность.

Для повышения безопасности и клинической эффективности ИХГПТ был разработан ряд методических приёмов.

С целью профилактики послеоперационной анемии после завершения этапа сосудистой изоляции и запуска перфузионного насоса до начала введения химиопрепарата выполняли эксфузию крови из изолированной области таза путём её вытеснения из сосудистого русла физиологическим раствором. Кровь депонировали в гемаконах до окончания перфузии и переливали её после завершения сосудистой изоляции тазовой области.

В качестве меры профилактики осложнений, обусловленных системным токсическим действием химиопрепарата, проводили плазмофильтрацию крови перфузионного контура на этапе «отмывки» кровеносного русла изолированной области физиологическим раствором хлорида натрия.

Для предупреждения возможных ишемических осложнений, связанных с длительным пережатием бедренных сосудов, всем пациентам накануне проведения ИХГПТ выполняли ишемическое прекондиционирование нижних конечностей.

Основываясь на анализе данных литературы, с целью повышения эффективности противоопухолевого действия химиопрепаратов, применяемых при ИХГПТ, был изменён режим их введения в перфузионный контур – с инфузионного на болюсный. Режимы и параметры выполнения ИХГПТ по оптимизированной методике представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Режимы и параметры выполнения ИХГПТ у больных II группы (n=15)

Критерий	Закрытая ИХГПТ (n=12)	Открытая ИХГПТ (n=3)
Количество перфузий (из них повторных)	15 (3)	3
Длительность перфузии (мин.)	33,3±1,9	36,0±3,3
Время эксфузии крови (мин.)	12,9±1,7	13,0±1,3
Время отмывки контура (мин.)	21,0±1,2	22,0±1,4
Длительность ишемии нижних конечностей (мин.)	67,8±2,4	72,6±0,4
Скорость перфузии (мл/мин)	300	300
Температура перфузата (°C)	+44	+44
Оксигенация (число случаев)	7	1
Гипоксия (число случаев)	8	2
Плазмофльтрация	15	3

Анализ непосредственных результатов применения оптимизированной методики ИХГПТ у пациентов 2 группы показал безопасность применения оптимизированных методик. Все пациенты (n=15) перенесли ИХГПТ удовлетворительно, интраоперационных осложнений, обусловленных проведением изолированной перфузии органов малого таза, не наблюдалось. Выраженных изменений гемодинамических показателей отмечено не было. Непосредственные результаты применения ИХГПТ у пациентов I и II групп представлены в таблице 6.

Эксфузия аутокрови из изолированного контура до введения химиопрепарата с последующей аутогемотрансфузией позволила уменьшить интраоперационную кровопотерю. Объем трансфузии эритроцитарной массы уменьшился с 1090,6±223,7 мл у пациентов I группы до 311,2±11,6 мл у больных II группы (p<0.01), объем свежзамороженной плазмы с 635,2±111,1 мл до 280,5±23,4 мл соответственно (p<0.05). Повторного переливания компонентов донорской крови для коррекции послеоперационной анемии пациентам II группы не требовалось.

Применение плазмофльтрации на заключительном этапе ИХГПТ позволило избежать токсических осложнений, вызванных системным токсическим действием химиопрепаратов. Характерных изменений лабораторных показателей в послеоперационном периоде отмечено не было.

Клинических проявлений реперфузионно-ишемического синдрома и повышения уровня КФК, свидетельствующего о развитии ишемии мышц нижних конечностей вследствие сосудистой изоляции области таза, не выявлено. Вероятнее всего, это обусловлено проводимой накануне операции процедурой ишемического прекондиционирования, а также выполнением плазмофльтрации на заключительном этапе ИХГПТ.

Таблица 6 - Непосредственные результаты применения ИХГПТ у пациентов I и II групп

Критерий	I группа (N=5)	II группа (N=18)	
Объем гемоплазмотрансфузии			
Эритроцитарная масса, мл	1090,6±223	311,2±11,6	p<0,01
Свежезамороженная плазма, мл	635,2±111	280,5±23,4	p<0,05
Послеоперационные осложнения			
Осложнения	Абс.	Абс.	
Всего	8	9	p >0,05
Анемия	5	9	p >0,05
лёгкой степени	2	9	p >0,05
средней степени	2	0	p <0,05
тяжёлой степени	1	0	p >0,05
Токсические осложнения	2	0	p <0,05
Реперфузионно-ишемические осложнения	1	0	p >0,05
Продолжительность госпитализации			
Койко-день	23,8±18,5	10,7±2	P <0,05

Рассчитанные средние значения AUC и максимальной концентрации цисплатина для системного кровотока и изолированной области таза представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Оценка эффективности сосудистой изоляции у пациентов II группы (N=12)

Показатель	Перфузионный контур	Системный кровоток
С _{max} (мг/л)	56,5±4,9	6,7±1,9
AUC (мг/л×мин)	661,0±61,1	92.5±32,7
AUC _{пк} /AUC _{ск}	7,5±4,7	

С_{max} – максимальная концентрация цисплатина; AUC – площадь под кривой; ПК – перфузионный контур; СК – системный кровоток

Среднее значение максимальной концентрации (С_{max}) цисплатина в перфузионном контуре составило 56,5±4,9 мг/л, в системном кровотоке – 6,7±1,9 мг/л (p <0,05). Значение площади под кривой (AUC) составило 661,0±61,1 мг/л×мин и 92.5±32,7 мг/л×мин соответственно (p <0,05). Отношение площади под кривой в перфузионном контуре и площади под кривой в системном кровотоке (AUC_{пк}/AUC_{ск}) составило 7,5±4,7, что свидетельствует о высокой степени сосудистой изоляции области таза и, следовательно, о возможности проведения

регионарной высокодозной химиотерапии.

Таким образом, результаты значений площади под кривой и их отношение у пациентов I группы ($AUC_{Spk} - 622,18 \pm 61,12$ мг/л \times мин, $AUC_{Cck} - 92,3 \pm 28,2$ мг/л \times мин, $AUC_{Spk}/AUC_{Cck} - 7,2 \pm 2,7$) и пациентов II группы не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) и подтверждали высокий уровень сосудистой изоляции области таза, при этом среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) цисплатина в перфузионном контуре у пациентов II группы составило $56,5 \pm 4,9$ мг/л, что достоверно выше, чем данный показатель у пациентов I группы – $32,7 \pm 1,5$ мг/л ($p < 0,05$). Полученный результат свидетельствует о потенциально большей эффективности болюсного введения химиопрепаратов в ходе ИХГПТ.

С целью оценки эффективности создания локальной гипертермии в изолированной области в течение всей процедуры проводили ректальную термометрию ($n=23$). Температуру перфузата поддерживали на уровне $44C^{\circ}$. Ректальная температура у пациентов до начала открытой перфузии ($n=5$) составляла $36,9 \pm 0,2C^{\circ}$, в случаях закрытой перфузии ($n=18$) – $37,8 \pm 0,2C^{\circ}$. При этом показатель ректальной температуры достигал максимальных значений только к окончанию перфузии и составлял $38,5 \pm 0,3C^{\circ}$ при открытой методике и $39,8 \pm 0,2C^{\circ}$ при закрытой. Результаты термометрии представлены в таблице 8.

Среднее значение ректальной температуры во время выполнения открытой ИХГПТ составило $38,0 \pm 0,4 C^{\circ}$, максимальная температура – $38,5 \pm 0,3 C^{\circ}$. В ходе проведения процедуры в закрытом режиме, показатели составили $39,0 \pm 0,6 C^{\circ}$ и $39,8 \pm 0,2 C^{\circ}$.

Таблица 8 - Оценка эффективности локальной гипертермии при выполнении ИХГПТ по закрытой ($n=18$) и открытой ($n=5$) методикам

Методика ИПТ	Ректальная температура, C°		
	До начала перфузии	Максимальная температура	Средняя температура
Открытая ИХГПТ	$36,9 \pm 0,2$	$38,5 \pm 0,3$	$38,0 \pm 0,4$
Закрытая ИХГПТ	$37,8 \pm 0,1$	$39,8 \pm 0,2$	$39,0 \pm 0,6$

Полученные результаты позволяют сделать вывод о возможности достижения умеренной гипертермии в изолированной области, что само по себе не обеспечивает прямого противоопухолевого действия, но потенциально повышает эффективность действия химиопрепаратов.

Эффективность воздействия закрытой ИХГПТ на течение опухолевого процесса оценена у 15 больных I и II групп. Объективную оценку опухолевого ответа осуществляли по результатам контрольной магнитно-резонансной томографии области таза, которую выполняли через 30 суток после сеанса ИХГПТ с использованием критериев оценки эффективности лечения по шкале RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Анализ полученных результатов показал, что частичного ответа (ЧО) на лечение удалось добиться в трёх случаях (уменьшение объёма опухоли на 42,1%, 37,6% и 32,7%), у остальных 12 пациентов ответ на лечение соответствовал

стабилизации заболевания (СЗ) (нет уменьшения, достаточного для оценки как частичный эффект, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование), причём у четырёх пациентов выявлено уменьшение объёма опухоли более 20%, но менее 30%. Случаев прогрессирования заболевания отмечено не было. Уменьшение размеров опухоли позволило выполнить трём больным радикальные операции и добиться R-0 края резекции.

У трёх пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечены клинические эффекты, косвенно свидетельствующие о регрессии опухоли. У пациентки С., 76 лет, с ранее наложенной эпицистостомой, на 4-е сутки послеоперационного периода восстановлено естественное мочеиспускание. У больной Ф., 64 лет, с ранее выполненной двусторонней нефростомией, на 7-е сутки после проведения ИХГПТ восстановлено естественное мочеиспускание. У пациента В., 34 лет, утратившего возможность самостоятельно передвигаться в связи с выраженным отёком левой нижней конечности, к 4-м суткам послеоперационного периода отмечалось значительное уменьшение отёка и болевого синдрома, позволившее пациенту самостоятельно ходить.

Динамику изменения качества жизни у больных (n=15), которым была выполнена закрытая изолированная химиогипертермическая перфузия таза, оценивали методом индивидуального анкетирования с помощью опросника качества жизни SF-36 (Short Form-36 Health Status Survey) и опросника боли ВРІ (Brief Pain Inventory) перед выполнением операции и на 30-е сутки после процедуры.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что до проведения химиоперфузии отмечалось снижение всех показателей качества жизни, как психологического (МН – 28,7 балла), так и физического компонентов здоровья (РН – 24,2 балла), особенно показателей ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием, а также показателей боли, жизнеспособности и общего здоровья.

Анализ результатов краткого опросника для оценки боли (ВРІ) позволяет определить, насколько боль мешает повседневной жизни пациентов. До лечения индекс тяжести боли (pain severity index – PSI) составил 7,33 балла, индекс интерференции (воздействия) боли (pain interference index – РІІ) составил 7,73 балла, что свидетельствует об интенсивном характере болей, существенно снижающих качество жизни. До проведения ИХГПТ эффективность анальгезии пациенты оценивали только на 36%, причём большинство с целью купирования болей применяли наркотические анальгетики.

После химиоперфузии особенно выраженный эффект проявлялся, в первую очередь, в уменьшении болевого синдрома, вплоть до его полного купирования. Данный клинический эффект отметили 13 пациентов (86%). Кроме того, значительно снизилась потребность в наркотических анальгетиках с 46,7% до 6,7% (p < 0,05). Индекс тяжести боли (PSI) составил 2,93 балла (p < 0,05); индекс интерференции боли (РІІ) составил 2,57 балла (p < 0,05). Положительный эффект от лечения приводил к увеличению физической активности, снижению тревоги и депрессии, что отразилось на показателях эмоционального функционирования и психического здоровья. Также увеличились показатели социального функционирования и здоровья.

Таким образом, после выполнения изолированной химиогипертермической

перфузии таза у пациентов с местнораспространёнными и рецидивными опухолями органов малого таза отмечается повышение всех показателей качества жизни как психологического (МН – 35,3 балла) ($p < 0,05$), так и физического компонентов здоровья (РН – 29,4 балла) ($p < 0,05$).

Стоит отметить, что у двух пациентов не отмечено каких-либо положительных клинических эффектов после проведения ИХГПТ. По данным контрольной магнитно-резонансной томографии области таза, размеры опухолевого поражения значимо не изменились. Учитывая, что эти пациенты получали курсовую лучевую терапию, недостаточный клинический эффект закрытой ИХГПТ, вероятнее всего, обусловлен явлениями постлучевого фиброза и ангиосклероза и, как следствие, низким уровнем перфузии тканей органов малого таза.

Комплексный анализ проведённого исследования позволил сформулировать следующие показания к применению ИХГПТ. Закрытая (малоинвазивная) изолированная химиогипертермическая перфузия таза показана: при местнораспространённых и рецидивных нерезектабельных злокачественных опухолях органов малого таза; при неосложнённых местнораспространённых и рецидивных злокачественных опухолях органов малого таза, когда невозможно выполнение R0-резекции или при отказе больных от выполнения оперативного вмешательства. Проведение открытой (интраоперационной) изолированной химиогипертермической перфузии таза показано при осложнённых местнораспространённых и рецидивных злокачественных опухолях органов малого таза после завершения основного этапа хирургического вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. Оптимальным хирургическим доступом к абдоминальным отделам аорты и нижней полой вены для выполнения открытой методики ИХГПТ является правосторонняя висцеральная ротация (маневр Кателя-Браша), для проведения закрытой ИХГПТ необходима их эндоваскулярная балонная обтурация. Достигаемая при этом сосудистая изоляция обеспечивает увеличение концентрации химиопрепарата в перфузируемой области в $8,85 \pm 1,5$ раза выше, чем в системном кровотоке. При этом показатели витальных функций у животных находятся в пределах допустимых физиологических значений.
2. Стандартная методика изолированной перфузии таза позволяет достичь высокой концентрации химиопрепарата в перфузируемой области, но при этом сопровождается такими осложнениями как послеоперационная анемия средней и тяжелой степени вследствие кровопотери при замещении крови изолированной области физиологическим раствором. Кроме этого, у пациентов отмечаются проявления нефротоксичности IV степени и гематотоксичности II степени тяжести.
3. Эксфузия крови из изолированной области таза до введения химиопрепарата с аутогемотрансфузией после окончания ИХГПТ достоверно уменьшают тяжесть кровопотери послеоперационной анемии ($p < 0,05$), что позволяет сократить объем гемотрансфузии эритроцитарной массы с $1090,6 \pm 223,7$ мл до $311,2 \pm 11,6$ мл ($p < 0,01$) и объем свежезамороженной плазмы с $635,2 \pm 111,1$ мл до $280,5 \pm 23,4$ мл ($p < 0,05$). Применение плазмофильтрации при отмывании перфузионного контура

обеспечивает профилактику токсических осложнений. Болюсное введение химиопрепарата в полтора раза увеличивает его максимальную концентрацию в перфузионном контуре ($C_{max} - 56,5 \pm 4,9$ мг/л ($p < 0,05$)).

4. Изолированная химиогипертермическая перфузия таза у больных местнораспространёнными опухолями органов малого таза позволяет добиться стабилизации опухолевого процесса у 86% пациентов, при этом частичный ответ наблюдается у 20,6% больных. Уменьшение болевого синдрома вплоть до его полного купирования отмечается у 86% (PSI - 2,93 балла ($p < 0,05$), PII - 2,57 балла ($p < 0,05$)) пациентов, что в 8 раз снижает потребность в наркотических анальгетиках. У данной категории больных достоверно улучшаются основные показатели качества жизни – психологический компонент здоровья (MH) увеличился с 28,7 до 35,3 баллов ($p < 0,05$), физический компонент здоровья (PH) с 24,2 до 29,4 баллов ($p < 0,05$).

5. Закрытая (малоинвазивная) изолированная химиогипертермическая перфузия таза показана: при местнораспространённых и рецидивных нерезектабельных злокачественных опухолях органов малого таза; при неосложнённых местнораспространённых и рецидивных злокачественных опухолях органов малого таза, когда невозможно выполнение R0-резекции или при отказе больных от выполнения оперативного вмешательства. Проведение открытой (интраоперационной) изолированной химиогипертермической перфузии таза показано при осложнённых местнораспространённых и рецидивных злокачественных опухолях органов малого таза после завершения основного этапа хирургического вмешательства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выполнения сосудистой изоляции при открытой ИХГПТ следует выполнять правостороннюю висцеральную ротацию (маневр Кателя – Браша). При закрытой методике ИХГПТ целесообразно использовать эндоваскулярную окклюзию аорты и нижней полой вены баллонными катетерами. С целью обеспечения максимальной сосудистой изоляции области таза следует применять пневматические манжеты, наложенные в верхней трети бедер и в мезогастральной области.

2. Изолированную химиогипертермическую перфузию таза следует выполнять в следующем режиме: скорость перфузии – 300 мл/мин, продолжительность химиоперфузии – 30 минут, температура перфузата – 44°C.

3. Для профилактики интраоперационной кровопотери и послеоперационной анемии рекомендовано после завершения этапов сосудистой изоляции и формирования перфузионного контура, выполнять эксфузию крови в течение 10-15 минут в объёме от 800 до 1000 мл из изолированного контура в гемаконы путём замещения её изотоническим раствором натрия хлорида из жидкостного резервуара перфузионной установки. После восстановления кровотока по магистральным сосудам следует выполнить аутогемотрансфузию.

4. После завершения эксфузии крови из изолированной области таза рекомендуется болюсное введение химиопрепарата в артериальную магистраль перфузионного контура для обеспечения максимальной пиковой концентрации противоопухолевого агента.

5. На завершающем этапе выполнения ИХГПТ при «отмывании»

перфузионного контура путём замещения перфузата изотоническим раствором натрия хлорида рекомендовано включение в венозную магистраль контура мембранного плазмофильтра и выполнение плазмофильтрации в течение 20 минут с целью профилактики системного токсического действия химиопрепарата.

6. Открытую методику ИХГПТ следует применять на завершающем этапе оперативного вмешательства с целью профилактики местного рецидива опухоли у пациентов с осложнёнными местнораспространёнными злокачественными опухолями органов малого таза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ястребов И.П. Закрытая изолированная химиогипертермическая перфузия – перспективное направление в лечении местно-распространенных опухолей малого таза / И.П. Ястребов, Г.С. Киреева, Р.Ф. Садыкова, А.В. Осипова, Ф.Р. Альмухаметова // XXVII пленум хирургов республики Беларусь и республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы хирургии». — Молодечно, 2016. — С. 545 - 546.

2. Ястребов И.П. Первый отечественный опыт применения изолированной химиогипертермической перфузии малого таза / И.П. Ястребов, Д.А. Суров, А.М. Беляев, И.А. Соловьев, Г.С. Киреева, К.Ю. Сенчик // Материалы конференции молодых ученых «Перспективные направления онкологии и радиологии». — Санкт-Петербург, 2015. — С. 175 - 177

3. Ястребов И.П. Изолированная химиогипертермическая перфузия малого таза / И.П. Ястребов, Д.А. Суров, А.М. Беляев, И.А. Соловьев, Г.С. Киреева, К.Ю. Сенчик, М.В. Васильченко, Д.В. Кандыба // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — Москва, 2015. — Т. 10, №4 — С. 52 - 56

4. Котиев Б.Н. Изолированная гипертермическая сосудистая химиоперфузия у больных местнораспространённым раком органов малого таза / Б.Н. Котиев, А.М. Беляев, И.А. Соловьев, К.Ю. Сенчик, М.В. Васильченко, А.Е. Демко, Д.А. Суров, И.П. Ястребов, Г.С. Киреева // Вестник Российской Военно – Медицинской академии. — Москва, 2015. — №3. — С. 17-21

5. Ястребов И.П. Изолированная перфузия малого таза в лечении злокачественных новообразований / И.П. Ястребов, Д.А. Суров, А.М. Беляев, А.Е. Демко, И.А. Соловьев, Д.В. Кандыба, Г.И. Гафтон., К.Ю. Сенчик, Г.С. Киреева, Г.В. Мусий, Д.А. Кириллов, М.В. Васильченко, А.В. Зенин, С.Ю. Фалевко // Вопросы онкологии. — Москва, 2016. — №3. — С. 379 - 389

6. Ястребов И.П. Первый отечественный опыт применения изолированной химиогипертермической перфузии малого таза / И.П. Ястребов, Д.А. Суров, Д.В. Кандыба, А.М. Беляев, А.Е. Демко, И.А. Соловьев, К.Ю. Сенчик, Г.С. Киреева // Материалы конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии и радиологии». — Обнинск, 2016. — С. 175 – 177

7. Ястребов И.П. Изолированная перфузия таза в лечении местнораспространенных опухолей малого таза в многопрофильном стационаре / И.П.

Ястребов, Д.А. Суров, Г.С. Киреева, Р.Ф. Садыкова, Е.Н. Данилюк, А.В. Святненко // Материалы конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». — Санкт-Петербург, 2016. — С. 94 – 95

8. Ястребов И.П. Фармакокинетика цисплатина при изолированной перфузии таза / И.П. Ястребов, Д.А. Суров, Г.С. Киреева, Е.Н. Данилюк, Р.Ф. Садыкова // Материалы конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». — Санкт-Петербург, 2016. — С. 18-19

9. Ястребов И.П. Возможности хирургического лечения местнораспространенной осложненной опухоли малого таза в многопрофильном стационаре скорой помощи / И.П. Ястребов, А.А. Кошевой, И.А. Хомчук, В.В. Завацкий, К.Ю. Сенчик, С.Ю. Фалевко, Г.С. Киреева, А.М. Антонова, Т.А. Шумакова, О.В. Бабков, А.В. Святненко, А.Е. Демко, И.А. Соловьев, Д.А. Суров // Вестник национального медико-хирургического центра им. И.И.Пирогова. — Москва, 2017. — Т.2, №1 — С.105 - 109.

10. Садыкова Р.Ф. Изолированная химиогипертермическая перфузия органов малого таза в эксперименте на животных / Р.Ф. Садыкова, И.П. Ястребов, А.Е. Демко, Д.А. Суров, И.А. Соловьев, А.М. Беляев, К.Ю. Сенчик, Б.Г. Безмозгин, Д.В. Кандыба, Г.С. Киреева, А.Н. Петрова, Е.А. Шевченко, А.В. Святненко, О.В. Бабков, М.А. Габриелян // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. И.И. Пирогова. — Москва, 2017. — Т.12, №3 — С. 33

11. Ястребов И.П. Изолированная перфузия таза как метод лечения местнораспространенных опухолей малого таза в многопрофильном стационаре / И.П. Ястребов, К.В. Мысливцев, Д.А. Рудаков, В.Н. Румянцев // Материалы юбилейной десятой международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии». — Москва, 2017. — С. 35

12. Ястребов И.П. Применение изолированной химиогипертермической перфузии малого таза в качестве паллиативной терапии у больных местнораспространенными опухолями органов малого таза / И.П. Ястребов, Д.А. Суров, И.И. Конякин, А.Е. Демко, Н.Н. Игнатенко, И.Л. Есян // WWW.MEDLINE.RU— 2023. — Т.24, — С.1438 - 1449

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-ФУ	– 5-фторурацил
АД	– артериальное давление
AUC	– Area Under the Curve
БПЭ	– брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки
ИВЛ	– искусственная вентиляция лёгких
ИПТ	– изолированная перфузия таза
ИТТ	– инфузионно-трансфузионная терапия
ИХГПТ	– изолированная химиогипертермическая перфузия таза
КТ	– компьютерная томография
КФК	– креатинфосфокиназа
ЛТ	– лучевая терапия
ММС	– митомицин С
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МТ	– малый таз
МС-ИСП	– масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой
Нв	– гемоглобин
НИИ СП	– научно-исследовательский институт скорой помощи
НПВ	– нижняя полая вена
ПО	– полный ответ
ПФМ	– плазмофильтр мембранный
СК	– системный кровоток
СКТ	– спиральная компьютерная томография
C_{\max}	– максимальная концентрация
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХЛТ	– химиолучевая терапия
ХТ	– химиотерапия
ЦВД	– центральное венозное давление
ЧД	– частота дыхания
ЧДД	– частота дыхательных движений
ЧО	– частичный ответ
ЧСС	– частота сердечных сокращений