

Д.Ю. Савенков

Комунальне підприємство «Дніпровський обласний клінічний онкологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради», Дніпро, Україна


Надійшла: 27.09.2022

Прийнята: 09.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.103-109>

УДК 612.335:616.34-007.272

## МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗОНИ ФОРМУВАННЯ АНАСТОМОЗУ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ

Savenkov D.Yu.  ✉ Morphological characteristics of anastomosis formation zone in patients with colorectal cancer after neoadjuvant radiation therapy.

CE «Dnipro Regional Clinical Oncology Dispensary» of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine.


**ABSTRACT. Background.** Intraoperative fluorescence angiography with indocyanine green may be used in colorectal surgery as an objective assessment of intestinal wall perfusion during colorectal anastomosis. For these circumstances, in particular respect for the meritorious designation of the morphological substrate for microcirculation in the proximal and distal zones of resection and specific compensatory-regenerative mechanisms, it would be healthy to ensure the anastomosis during surgical intervention. **Objective.** Determination of morphological changes and the state of the microcirculatory bed of the rectal wall in the area of its resection and the formation of an anastomosis in patients with colorectal cancer after undergoing neoadjuvant radiation therapy. **Methods.** In quantitative morphological study, intraoperative samples of the rectum of patients with colorectal cancer, who underwent radiation therapy before the formation of a colorectal anastomosis, were studied. **Results and conclusion.** The leading systemic microcirculation changes in the intestinal wall that occur in patients with rectal cancer are: 1) hypertrophy of myocytes of the walls of arteries and arterioles of the mucous and tunica muscularis in response to moderate circulatory hypoxia; 2) expansion of the somatic capillaries of tunica muscularis by 63.9% with limitation of transendothelial gas exchange; 3) moderate interstitial edema with hypotrophy of the epithelium of the intestinal crypts and moderate atrophic-dystrophic changes in the myocytes of the muscle sheath. The specified changes limit the level of perfusion of the rectum, but allow the formation of a safe anastomosis under the conditions of maintaining sufficient compensatory and regenerative potential of the microcirculatory bed. Local irreversible microcirculatory injuries, the boundaries of which are determined using intraoperative fluorescence angiography and are observed in the area of neoadjuvant radiation therapy, include: 1) dystrophic changes in myocytes, sclerosing and swelling of the walls of arteries and arterioles of the mucous with the formation of perivascular infiltrates and active inflammation; 2) devastation of visceral capillaries and venules, progression of dystrophic and necrobiotic changes in the epithelium and myocytes of the mucous with the development of edema and hemorrhages; 3) destruction of the vessels of the intermuscular plexus and somatic hemocapillaries of tunica muscularis with the formation of significant hemorrhages and necrotic zones; 4) sharp perivascular and interstitial edema, polymorphic cell infiltration, deformation of the general histoarchitectonics of the mucous and tunica muscularis. These injuries make it impossible to restore adequate blood supply after surgery and lead to failure of the colorectal anastomosis formed in the zone of decompensated microcirculation.

**Key words:** colorectal cancer, radiation therapy, anastomosis, intraoperative fluorescence angiography, morphology.

### Citation:

Savenkov DYu. [Morphological characteristics of anastomosis formation zone in patients with colorectal cancer after neoadjuvant radiation therapy]. *Morphologia*. 2022;16(3):103-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.103-109>

 Savenkov D.Yu. 0000-0001-6111-0156

✉ [savenkovod@gmail.com](mailto:savenkovod@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Найважливішим фактором безпеки анастомозу в колоректальній хірургії завжди вважалося адекватне кровопостачання анастомозованих кінців кишки [1]. Для визначення зони адекват-

ного кровопостачання анастомозу M.D. Jafari та співавт. [2] запропонували використовувати інфрачервону лапароскопію з індоціаніном зеленим. У зазначеному дослідженні у 38 пацієнтів була виконана низька передня резекція прямої кишки

з формуванням колоректального анастомозу, при цьому 16 хворим (основна група) проведено інтраопераційну флуоресцентну ангіографію (ІФА), з яких у 19% пацієнтів обсяг резекції був збільшений (у зв'язку з неадекватною перфузією проксимальної ділянки кишки, за даними ІФА). Виявилося, що частота неспроможності у пацієнтів основної групи була втричі нижчою, ніж у контрольній – 6% проти 18% [2].

У дослідженні L. Vonі та співавт. [3] у 42 пацієнтів, оперованих в обсязі низької передньої резекції прямої кишки, контроль кровопостачання з використанням ІФА з індоціаніном зеленим дозволив домогтися повної відсутності неспроможності анастомозу та призвів до необхідності змін меж резекції у зв'язку з неадекватним кровопостачанням у 4,7% хворих основної групи. При цьому в контрольній групі це ускладнення виникло в 5% випадків [3].

До мультицентрового непорівняльного проспективного дослідження PILLAR II [4] було залучено 139 пацієнтів, яким виконано резекцію лівої половини товстої кишки із формуванням колоректального анастомозу. Методика інтраопераційної флуоресцентної ангіографії проводилася двічі – перед та після формування анастомозу. Збільшення обсягу резекції кишки після ІФА було виконано у 11 (7,9%) пацієнтів, у яких неспроможність анастомозу надалі не розвинулася взагалі. Враховуючи таке детальне визначення кровопостачання анастомозованих ділянок за допомогою ІФА, в даному дослідженні вдалося досягти вкрай низьких показників неспроможності анастомозу – це ускладнення виникло всього у 2 пацієнтів (1,4%) [4].

Дані щодо застосування цього методу можна зустріти й у роботах інших авторів [5-7], проте прямого морфологічного дослідження стану мікроциркуляції кишки при використанні ІФА проведено не було, а дослідження з визначення кореляцій між ушкодженнями мікроциркуляторного русла і результатами анастомозування розпочалися відносно нещодавно [8, 9].

Отже, ІФА з індоціаніном зеленим може застосовуватись у колоректальній хірургії з метою об'єктивної оцінки перфузії кишкової стінки при формуванні колоректального анастомозу. За цих обставин на особливу увагу заслуговує визначення морфологічного субстрату ушкодження мікроциркуляції в проксимальній і дистальній зонах резекції та конкретних компенсаторно-регенераторних механізмів, які були б здатні забезпечити спроможність анастомозу при проведенні оперативних втручань.

#### **Мета**

Визначити морфологічні зміни і стан мікроциркуляторного русла стінки прямої кишки в зоні її резекції та формування анастомозу у хворих на колоректальний рак після перенесеної променевої неoad'ювантної терапії.

#### **Матеріали та методи**

У морфологічному дослідженні вивчали ділянки прямої кишки хворих на колоректальний рак, яким перед формуванням колоректального анастомозу проводили пролонговану дистанційну конформну променевою терапію на первинну пухлину та зони регіонарного метастазування СОД 50,4 Гр на фоні прийому капецитабіну. Зразки для дослідження отримували під час виконання лапароскопічної передньої резекції прямої кишки з формуванням апаратного анастомозу. Інтраопераційно проводили флуоресцентну ангіографію з індоціаніном зеленим (внутрішньовенно 5 мг індоціаніну зеленого в 1 мл фізіологічного розчину). Протягом 3-4 хвилин препарат розподілявся по кровотоку, після чого проводилася оцінка перфузії ділянок, що анастомозуються, за інтенсивністю флуоресценції в ближній інфрачервоній області спектру з використанням системи флуоресцентної візуалізації IC-Flow™ Imaging System (Diagnostic Green, Німеччина). Для аналізу використовували дві ділянки кишки – проксимальніше від межі адекватної флуоресценції (зона резекції) та дистальніше (зона демаркації). Для контролю використовували інтраопераційний матеріал прямої кишки, отриманий під час операцій у хворих без онкологічної патології.

Видалений інтраопераційний матеріал фіксували в 10%-ному розчині забуференого формаліну, після чого здійснювали його стандартну проводку: зневоднення та ущільнення в апараті TP 1020 (Leica, Німеччина), заливали в парафін на обладнанні TISSUE-TEK (SAKURA, Японія). Зрізи завтовшки 5 мкм виготовляли на мікромомі Accu-CutSPM (SAKURA, Японія). Після фарбування гематоксиліном та еозином проводили мікроскопічне дослідження при збільшеннях  $\times 50$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$  та  $\times 400$ .

Кількісний морфологічний аналіз гістологічних структур кишки в зонах резекції та демаркації здійснювали на цифрових зображеннях з використанням програмного пакету ImageJ 1,47v [10] з урахуванням загальних принципів стереометричного аналізу [11]. Визначали такі параметри: висота епітеліоцитів слизової оболонки, відносна кількість зруйнованих епітеліоцитів, зовнішній і внутрішній діаметри артеріол слизового, підслизового, міжм'язового сплетень, діаметри гемокапілярів вісцерального та соматичного типів, зовнішній діаметр венул слизової та м'язової оболонок, відносний об'єм мікросудин і чисельна щільність ядер ендотеліоцитів слизової та м'язової оболонок, площа поперечного перетину міоцита та відносна кількість зруйнованих міоцитів м'язової оболонки.

Визначення достовірності відмінностей між вибірками проводили з урахуванням t-критерію Стьюдента. У тому випадку, якщо отримане в дослідженні емпіричне розподілення не відпові-

дало нормальному закону, оцінку відмінностей між вибірками оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв Вілкоксона, Манна-Уїтні із використанням ліцензійної програми «Statistica» (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA).

#### Результати та їх обговорення

У зоні резекції прямої кишки у складі слизової оболонки колоректальної зони загальна гістоархітектоніка та поверхня епітелію не відрізнялись від групи контролю. Епітеліальна пластинка

разом з базальною мембраною зберігали цілісність. За розмірами деякі стовпчасті епітеліоцити і келихоподібні клітини були невеликими, з помірними ознаками гіпотрофії, просвітленою цитоплазмою, проте середнє значення висоти епітеліоцитів не відрізнялось у статистично вагомому ступені від контролю. Відносна кількість зруйнованих епітеліоцитів у складі кишкових крипт була незначною та у більшості спостережень не перевищувала контрольні значення (табл. 1).

Таблиця 1

Морфометрична характеристика слизової оболонки прямої кишки (M ± m)

Параметр	Контроль	Зона резекції	Зона демаркації
Висота епітеліоцитів (мкм)	17,6 ± 2,7	14,9 ± 2,3	15,6 ± 2,0
Відносна кількість зруйнованих епітеліоцитів (%)	5,12 ± 0,78	7,39 ± 1,05 **	25,83 ± 3,46 * **
Зовнішній діаметр артеріол (мкм)	27,3 ± 2,4	26,3 ± 2,5	24,8 ± 3,1
Внутрішній діаметр артеріол (мкм)	24,8 ± 1,9	18,2 ± 1,5 *	19,1 ± 1,8 *
Діаметр вісцеральних гемокапілярів (мкм)	12,3 ± 0,8	13,4 ± 1,1 **	9,2 ± 1,4 * **
Зовнішній діаметр венул (мкм)	27,3 ± 3,4	25,9 ± 2,7 **	17,2 ± 2,3 * **
Відносний об'єм мікросудин (%)	6,34 ± 0,52	5,27 ± 0,68 **	3,71 ± 0,38 * **
Чисельна щільність ядер ендотеліоцитів (мм <sup>-2</sup> × 10 <sup>3</sup> )	8,35 ± 1,03	7,32 ± 0,67 **	4,07 ± 0,65 * **

Примітка: \* - статистично значуща відмінність від контрольних значень; \*\* - статистично значуща відмінність між зонами резекції та демаркації.

Товщина власної пластинки слизової оболонки в зоні резекції була рівномірною та мала типову будову. Осередків дистрофічних або некробіотичних змін не виявлялося. Поблизу дна кишкових крипт спостерігалися поодинокі дрібні інфільтрати, що містили сегментоядерні лейкоцити, гістіоцити та лімфоцити на тлі помірного інтерстиційного набряку, що вказувало на наявність хронічного запалення у даній зоні. Клітини м'язової пластинки утворювали тонкі суцільні пласти з характерною орієнтацією відносно кишкової стінки. Загальна структура та розташування волоконних структур власної пластинки та підслизового прошарку не відрізнялись від нормальної будови. Лімфоїдні вузлики мали типовий склад та звичайну кількість, що свідчило про збереження характерних захисних реакцій з боку імунних структур.

Мікросудини приносячої, обмінної та дренажної ланок гомомікроциркуляторного русла мали суттєві відмінності від звичайної морфологічної картини слизової оболонки. У зоні резекції зовнішній діаметр артеріол слизового і підслизового сплетень не відрізнявся статистично вагомою мірою від контрольних значень, але внутрішній діаметр на 26,6 % (p < 0,05) поступався контролю. Значне потовщення стінки дрібних артерій і артеріол у даній локалізації відбувалося за рахунок гіпертрофії гладких м'язів середньої оболонки мікросудин. Серед цих м'язів не вияв-

лялися ушкоджені клітини або дистрофічні зміни у їх складі. Також були відсутні ознаки склерозування або внутрішньостінкового набряку. Просвіт артерій був рівномірним на протяжності та повнокровним.

Діаметр вісцеральних гемокапілярів, що щільно оплітали кишкові крипт з боку базальної епітеліальної мембрани, не відрізнявся від контрольного значення. Їх стінка була суцільною, ендотеліальні клітини мали типову фенестровану будову, без ознак набряку і патологічних змін. У їх просвітах спостерігалося звичайне кровонаповнення без явищ стазу, тромбоутворення, складування еритроцитів або діapedезних крововиливів. Веноулярні судини за діаметром, формою просвіту та кровонаповненням не відрізнялися від групи контролю, що поряд із відсутністю стазу свідчило про адекватний перебіг процесів всмоктування води та електролітів. При морфометричному вивченні чисельної щільності ядер ендотеліоцитів і відносного об'єму мікросудин у складі слизової оболонки та підслизового прошарку не було виявлено статистично значущих відмінностей даних параметрів мікроциркуляторного русла у порівнянні з контрольною групою.

Навколо мікросудин пухка сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки та сполучнотканинного прошарку містила характерні клітинні елементи. Важливо зазначити, що кіль-

кість фібробластів у даній зоні була суттєво більшою, ніж в контрольних препаратах, що також опосередковано вказувало на тривалу помірну циркуляторну гіпоксію, але надмірного колагенотворення у даних ділянках не відзначалося.

При кількісному морфологічному аналізі м'язової оболонки виявлялися суттєві патологічні зміни клітинних та інтерстиційних компонен-

тів у її складі. Зокрема, спостерігалось значне зменшення розмірів гладких міоцитів у порівнянні з контролем (на 28,5 %;  $p < 0,05$ ) за рахунок атрофічних та дистрофічних змін цитоплазми, зменшення ядерної активності клітин. Відносна кількість зруйнованих міоцитів зростала у 3,48 рази (табл. 2).

Таблиця 2

Морфометрична характеристика м'язової оболонки прямої кишки ( $M \pm m$ )

Параметр	Контроль	Зона резекції	Зона демаркації
Площа поперечного перетину міоцита (мкм)	9,38 ± 1,02	6,71 ± 0,83 * **	3,60 ± 0,58 * **
Відносна кількість зруйнованих міоцитів (%)	2,07 ± 0,47	7,21 ± 0,89 * **	40,8 ± 5,62 * **
Зовнішній діаметр артеріол (мкм)	25,8 ± 2,1	24,6 ± 2,7 **	36,7 ± 3,9 * **
Внутрішній діаметр артеріол (мкм)	20,6 ± 1,5	15,0 ± 1,7 * **	27,5 ± 3,3 * **
Діаметр соматичних гемокапілярів (мкм)	7,2 ± 0,4	11,8 ± 1,4 * **	16,1 ± 1,9 * **
Зовнішній діаметр венул (мкм)	23,9 ± 2,8	32,7 ± 2,9 * **	7,9 ± 2,1 * **
Відносний об'єм мікросудин (%)	3,28 ± 0,42	3,06 ± 0,47 **	1,77 ± 0,25 * **
Чисельна щільність ядер ендотеліоцитів ( $\text{мм}^{-2} \times 10^3$ )	4,35 ± 0,74	4,04 ± 0,52 **	2,10 ± 0,44 * **

Примітка: \* - статистично значуща відмінність від контрольних значень; \*\* - статистично значуща відмінність між зонами резекції та демаркації.

У просвіті дрібних артерій та артеріол міжм'язового сплетення спостерігалось виразне повнокров'я, звуження внутрішнього діаметра на 27,2 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контролем. Стовщення стінки приносячих судин відбувалося, з одного боку, за рахунок гіпертрофії міоцитів середньої оболонки артерій, з іншого боку – як наслідок внутрішньостінкового набряку. У деяких артеріолах спостерігалися помірні явища склерозування.

Діаметр соматичних гемокапілярів м'язової оболонки кишки на 63,9 % ( $p < 0,05$ ) перевищував контрольне значення і сягав в середньому  $11,8 \pm 1,4$  мкм. Це призводило до того, що значна кількість еритроцитів у просвіті гемокапіляра не формувала щільного контактування з люмінальною поверхнею ендотелію, внаслідок чого помітно обмежувалась ефективність трансендотеліального газообміну. Отже, поява атрофічних та дистрофічних змін цитоплазми міоцитів поряд із зростанням їх деструктивних форм є безпосереднім наслідком циркуляторної гіпоксії м'язової оболонки.

Діаметр венул м'язової оболонки кишки у зоні резекції на 36,8 % ( $p < 0,05$ ) перебільшував контрольний показник. Товщина венулярної стінки була збільшеною за рахунок помірного плазматичного просочування та набряку, проте цілісність стінки мікросудин зберігалася. На тлі помірного інтерстиційного набряку не виявлялося статистично вагомого зниження чисельної щільності ядер ендотеліоцитів і відносного об'єму мікросудин у складі м'язової оболонки у порів-

нянні з контрольними величинами (табл. 2), що свідчило про компенсований характер мікроциркуляторних змін м'язової оболонки у зоні резекції та збереження регенераторного потенціалу для формування колоректального анастомозу.

У зоні демаркації, що визначалася за допомогою інтраопераційної флуоресцентної ангіографії, рельєф внутрішньої поверхні та інші візуальні ознаки стану стінки прямої кишки істотно не відрізнялись від проксимальної зони резекції, проте блокування перфузії індоціаніну зеленого вказувало на критичні ушкодження мікроциркуляції. При проведенні морфологічного аналізу з'ясувалося, що при зовнішній макроскопічній цілісності слизової оболонки кишки в дистальній зоні резекції структура кишкової стінки зазнавала критичних патоморфологічних перебудов. Зокрема, епітеліоцити кишкових крипт піддавалися деструкції та незворотнім дистрофічним змінам, що призводило до 5-разового збільшення зруйнованих клітин (табл. 1). Розміри вцілілих епітеліоцитів з ознаками дистрофії значно не змінювались у порівнянні з проксимальною зоною резекції. Такі клітини розташовувались переважно на поверхні епітеліального вистелення прямої кишки або у верхніх ділянках кишкових крипт та маскували структурні ушкодження слизової оболонки.

У власній пластинці слизової у зоні демаркації стоншені ділянки межували з осередками потовщення за рахунок гетероморфних дистрофічних і некробіотичних змін. На тлі виразного набряку виявлялися численні інфільтрати, що



містили сегментоядерні лейкоцити, макрофаги, лімфоцити, що свідчило про активний запальний процес у даній зоні. Більшість міоцитів м'язової пластинки мали ознаки атрофії або деструкції, втрачали контакти з сусідніми клітинами й утворювали фрагментовані та дезорієнтовані ділянки м'язової тканини. Стоншені колагенові волокна утворювали набряклі прошарки навколо лімфоїдних вузликів.

У зоні демаркації зовнішній діаметр артеріол слизового і підслизового сплетень не відрізнявся статистично від контрольних значень; внутрішній діаметр на 23,0 % ( $p < 0,05$ ) поступався контролю. Подібні зміни спостерігалися і в проксимальній зоні резекції, але вони відбувалися за рахунок гіпертрофії гладких міоцитів середньої оболонки артеріол, в той час як у дистальній зоні демаркації спостерігалися ушкоджені клітини, дистрофічні зміни у їх складі, осередки склерозування та внутрішньостінкового набряку. Просвіт артерій був помірно заповнений форменими елементами крові. Деякі артеріоли мали розриви стінки, що обумовлювало утворення ділянок крововиливів у інтерстиції власної пластинки між сусідніми криптами або навколо їх дна.

Діаметр вісцеральних гемокапілярів між криптами поблизу фрагментованої базальної мембрани був на 25,2 % ( $p < 0,05$ ) меншим за величину контролю та на 31,3 % ( $p < 0,05$ ) поступався значенню в зоні резекції. Це відбувалося за рахунок значного інтерстиційного набряку та стискання мікросудин. Стінка багатьох фенестрованих капілярів мала дефекти або набряклі ендотелії. У тих капілярах, що мали суцільну стінку, спостерігалося часткове спустошення просвітів або утворення дрібних тромбів. У деяких ділянках відзначалися діapedезні крововиливи.

Венули слизової оболонки мали деформований просвіт, були спустошеними або виявляли ознаки стазу. Внаслідок стискання набряклим периваскулярним інтерстицієм зовнішній діаметр венул статистично значуще поступався показникам контролю та зони резекції (на 37,0 % і 33,6 % відповідно). Величина відносного об'єму мікросудин у складі слизової оболонки на 41,5 % ( $p < 0,05$ ) була меншою у порівнянні з контролем і на 29,6 % ( $p < 0,05$ ) відносно параметра у зоні резекції. Чисельна щільність ядер ендотеліоцитів у складі слизової оболонки та підслизового прошарку зони демаркації зменшувалась більш ніж удвічі порівняно з контрольним значенням і на 44,4 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з проксимальною зоною резекції (табл. 1).

У м'язовій оболонці прямої кишки в зоні демаркації відбувалися різкі деструктивні зміни у складі м'язового та мікроциркуляторного компонентів. За рахунок атрофічних та дистрофічних змін цитоплазми міоцитів, на тлі зменшення їх ядерної активності, спостерігалося значне

зменшення розмірів скоротливих клітин у порівнянні з контролем (на 61,6 %;  $p < 0,05$ ). Порівняно з показником проксимальної зони резекції також відзначалося суттєве зменшення параметра на 46,3 % ( $p < 0,05$ ). На тлі утворення значних за об'ємом некротичних ділянок і значного інтерстиційного набряку відносна кількість зруйнованих міоцитів у складі шарів м'язової оболонки зростала майже 20-разово у порівнянні з групою контролю; незворотно змінені міоцити складали близько 2/5 від усієї популяції скоротливих клітин (табл. 2).

Мікроциркуляторні ушкодження м'язової оболонки в зоні демаркації виявлялися у деструкції стінки судин міжм'язового сплетення з утворенням значних осередків крововиливів навколо артерій і артеріол, значною поліморфноклітинною інфільтрацією, деформацією загальної гістоархітектоніки. Спостерігалося руйнування цілісності базальних мембран мікросудин приносної ланки мікроциркуляторного русла. Морфометричне вивчення тих судин, що зберігали цілісний ендотелій, показало значне збільшення зовнішнього (на 42,2 %;  $p < 0,05$ ) та внутрішнього діаметрів (на 33,5 %;  $p < 0,05$ ) артеріол відносно відповідних контрольних значень. На відміну від тих змін, що спостерігалися в зоні резекції, зростання просвіту артеріол у зоні демаркації відбувалось за рахунок декомпенсації склеротично змінених стінок приносних судин, внаслідок чого вони втрачали можливість створювати умови для адекватного кровопостачання гемокапілярної сітки м'язової оболонки. Розширений просвіт таких артеріол містив невелику кількість формених елементів крові. Спостерігалися явища тромбозу, стазу, крайового накопичення лейкоцитів.

Більшість гемокапілярів соматичного типу були спустошеними і розширеними. Їх діаметр більш ніж удвічі перевищував контрольну величину (табл. 2). Що унеможливило здійснення повноцінного трансендотеліального газообміну. Спостерігалася масивна втрата міжендотеліальних контактів і фрагментація базальних мембран гемокапілярів. Тотальний перикапілярний набряк у багатьох ділянках поєднувався з набряком інтерстицію, осередками крововиливів, перивазальною лімфоцитарно-гістіоцитарною інфільтрацією.

Неспроможність соматичних гемокапілярів забезпечити циркуляцію крові призводила до спустошення дренажної ланки мікроциркуляторного русла. За умов зростання інтерстиційного набряку та відсутності достатнього кровонаповнення венули зберігали цілісність стінки, проте їх діаметр 3-разово поступався контрольному значенню. Більшість венул мали деформований просвіт в оточенні ендотелію у стані атрофії.

Загалом, сукупна чисельна щільність ядер ендотеліоцитів у стінках артеріол, гемокапілярів і венул м'язової оболонки в зоні демаркації вдві-

чі поступалася контрольній величині та була на 48,0 % ( $p < 0,05$ ) нижчою, ніж у проксимальній зоні резекції. Пропорційні та схожі за напрямком зміни спостерігалися при морфометричному визначенні відносного об'єму мікросудин у складі м'язової оболонки. Отже, зміни означених параметрів, які слугують інтегральною характеристикою ефективності мікроциркуляції, вказують на декомпенсованість і незворотність ушкоджень мікросудин. На наш погляд, наведені результати певною мірою пояснюють структурні причини блокування перфузії в зоні демаркації, що визначається за допомогою флуоресцентної ангіографії, та свідчать про необхідність враховувати стан мікроциркуляторного русла при формуванні колоректального анастомозу після перенесеної неоад'ювантної терапії.

#### **Висновки**

1. Провідними системними змінами мікроциркуляції у кишкової стінці, що відбуваються у хворих на рак прямої кишки, є: 1) гіпертрофія міоцитів стінки артерій і артеріол слизової і м'язової оболонок у відповідь на помірну циркуляторну гіпоксію; 2) розширення соматичних капілярів м'язової оболонки на 63,9 % з обмеженням трансдотеліального газообміну; 3) помірний інтерстиційний набряк з гіпотрофією епітелію кишкових крипт і помірними атрофічно-дистрофічними змінами міоцитів м'язової оболонки. Означені зміни обмежують рівень перфузії прямої кишки, проте дозволяють провести формування безпечного анастомозу за умов збереження достатнього компенсаторно-регенераторного потенціалу мікроциркуляторного русла.

2. До локальних незворотних мікроциркуляторних ушкоджень, межі яких визначаються за допомогою інтраопераційної флуоресцентної ангіографії та спостерігаються у зоні променевої неоад'ювантної терапії, належать: 1) дистрофічні

зміни міоцитів, склерозування та набряк стінки артерій і артеріол слизової оболонки з утворенням периваскулярних інфільтратів і активного запалення; 2) спустошення вісцеральних капілярів і венул, прогресування дистрофічних і некробіотичних змін епітелію і міоцитів слизової оболонки з розвитком набряку та крововиливів; 3) деструкція судин міжм'язового сплетення та соматичних гемокапілярів м'язової оболонки з утворенням значних крововиливів і некротичних зон; 4) різкий периваскулярний і інтерстиційний набряк, поліморфноклітинна інфільтрація, деформація загальної гістоархітектоніки слизової і м'язової оболонок. Ці ушкодження унеможливають відновлення адекватного кровозабезпечення після оперативного втручання та призводять до неспроможності колоректального анастомозу, сформованого в зоні декомпенсованої мікроциркуляції.

#### **Перспективи подальших досліджень**

Визначення ультраструктурних основ ушкодження мікроциркуляторного русла в зоні формування анастомозу у хворих на колоректальний рак.

#### **Інформація про конфлікт інтересів**

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

#### **Джерела фінансування**

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Розробка уніфікованих протоколів організації надання допомоги, діагностики та лікування захворювань органів черевної порожнини і позаочеревинного простору, що потребують хірургічного лікування та визначення ефективності сучасних методів інтраопераційної візуалізації кровообігу в тканинах оперованого органу» (номер державної реєстрації 0117U004786).

#### **Літературні джерела References**

1. Solovyov IA, Litvinov OA, Navmatulya AY, Zhitikhin EV. [Risk factors for the development of colorectal anastomosis failure and methods of prevention]. Pirogov Bulletin of the NMHC. 2019;1(14):125-133. Russian.

2. Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ, Mills SD, Carmichael JC, Stamos MJ, Pigazzi A. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. Surg Endosc. 2013;27(8):3003-8.

3. Boni L, Fingerhut A, Marzorati A, Rausei S, Dionigi G, Cassinotti E. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case-matched study. Surg Endosc. 2017;31(4):1836-1840.

4. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, Lee SW, Senagore AJ, Phelan MJ, Stamos MJ. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. J Am Coll Surg. 2015;220(1):82-92.e1.

5. De Nardi P, Elmore U, Maggi G, Maggiore R, Boni L, Cassinotti E, Fumagalli U, Gardani M, De Pascale S, Parise P, Vignali A, Rosati R. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multi-center randomized controlled trial. Surg Endosc. 2020;34(1):53-60.

6. Shen Y, Yang T, Yang J, Meng W, Wang Z.

Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography to prevent anastomotic leak after low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2020;90(11):2193-2200.

7. Pang HY, Chen XL, Song XH, Galiullin D, Zhao LY, Liu K, Zhang WH, Yang K, Chen XZ, Hu JK. Indocyanine green fluorescence angiography prevents anastomotic leakage in rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(2):261-271.

8. Vainer YuS, Atamanov KV, Veryatin YaA. Features of the angioarchitectonics of the small in-

testine in various ways of crossing its wall. *Siberian Medical Review.* 2017;3:56-60.

9. Edino ST, Mohammed AZ, Anumah M. Intraoperative colonic lavage in emergency surgical treatment of left-sided large bowel lesions. *Trop. Doct.* 2005;35(1):37-38.

10. Collins TJ. ImageJ for microscopy. *BioTechniques.* 2007;43:25-30.

11. Méndez-Vilas A, Rigoglio NN, Mendes Silva MV. Current microscopy contributions to advances in science and technology. *Badajoz:Formatex,* 2012. 1523 p.

### **Савенков Д.Ю. Морфологічна характеристика зони формування анастомозу у хворих на колоректальний рак після перенесеної променевої неoad'ювантної терапії.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Інтраопераційна флуоресцентна ангіографія з індоціаніном зеленим може застосовуватись у колоректальній хірургії з метою об'єктивної оцінки перфузії кишкової стінки при формуванні колоректального анастомозу. За цих обставин на особливу увагу заслуговує визначення морфологічного субстрату ушкодження мікроциркуляції в проксимальній і дистальній зонах резекції та конкретних компенсаторно-регенераторних механізмів, які були б здатні забезпечити спроможність анастомозу при проведенні оперативних втручань. **Мета** – визначення морфологічних змін і стану мікроциркуляторного русла стінки прямої кишки в зоні її резекції та формування анастомозу у хворих на колоректальний рак після перенесеної променевої неoad'ювантної терапії. **Методи.** У кількісному морфологічному дослідженні вивчали інтраопераційні зразки прямої кишки хворих на колоректальний рак, яким перед формуванням колоректального анастомозу проводили променеву терапію. **Результати та висновки.** Провідними системними змінами мікроциркуляції у кишкової стінці, що відбуваються у хворих на рак прямої кишки, є: 1) гіпертрофія міоцитів стінки артерій і артеріол слизової і м'язової оболонок у відповідь на помірну циркуляторну гіпоксію; 2) розширення соматичних капілярів м'язової оболонки на 63,9 % з обмеженням трансендотеліального газообміну; 3) помірний інтерстиційний набряк з гіпотрофією епітелію кишкових крипт і помірними атрофічно-дистрофічними змінами міоцитів м'язової оболонки. Означені зміни обмежують рівень перфузії прямої кишки, проте дозволяють провести формування безпечного анастомозу за умов збереження достатнього компенсаторно-регенераторного потенціалу мікроциркуляторного русла. До локальних незворотних мікроциркуляторних ушкоджень, межі яких визначаються за допомогою інтраопераційної флуоресцентної ангіографії та спостерігаються у зоні променевої неoad'ювантної терапії, належать: 1) дистрофічні зміни міоцитів, склерозування та набряк стінки артерій і артеріол слизової оболонки з утворенням периваскулярних інфільтратів і активного запалення; 2) спустошення вісцеральних капілярів і венул, прогресування дистрофічних і некробіотичних змін епітелію і міоцитів слизової оболонки з розвитком набряку та крововиливів; 3) деструкція судин міжм'язового сплетення та соматичних гемокапілярів м'язової оболонки з утворенням значних крововиливів і некротичних зон; 4) різкий периваскулярний і інтерстиційний набряк, поліморфноклітинна інфільтрація, деформація загальної гістоархітектоніки слизової і м'язової оболонок. Ці ушкодження унеможливають відновлення адекватного кровозабезпечення після оперативного втручання та призводять до неспроможності колоректального анастомозу, сформованого в зоні декомпенсованої мікроциркуляції.

**Ключові слова:** колоректальний рак, променева терапія, анастомоз, інтраопераційна флуоресцентна ангіографія, морфологія.