

## ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КРИОДЕСТРУКЦИИ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ионкин Д.А., Степанова Ю.А., Шуракова А.Б., Чжао А.В.

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России,  
Москва, Российская Федерация

*Цель:* улучшение результатов лечения терминальных неоперабельных стадий рака поджелудочной железы.

*Материалы и методы.* С 2012 г. криодеструкция выполнена у 45 больных раком поджелудочной железы. Мужчин было 20 (44,4%), женщин – 25 (55,6%). Средний возраст составил  $59 \pm 3$  года. Головка ПЖ была поражена в 20 (44,4%) наблюдениях, головка-тело – в 13 (28,9%), тело – в 12 (26,7%). Было отмечено следующее распределение больных по стадиям: IV стадия – 34 пациента, III – 11. У 8 больных раком ПЖ с метастазами в печень применяли одновременное криовоздействие на опухоль ПЖ и образования печени. Локальная криодеструкция была дополнена формированием обходных анастомозов в 29 наблюдениях (64,4%). В одном случае криодеструкция была произведена на сегменте воротной вены после выполнения ПДР. Всем больным в последующем была проведена адьювантная химиотерапия, в 10 случаях дополненная региональной химиоэмболизацией.

*Результаты.* Определены показания и противопоказания к выполнению криодеструкции. Определены особенности послеоперационного ведения пациентов после проведения криодеструкции. Прослежены ближайшие и отдаленные результаты. Внутривнутрибрюшное кровотечение диагностировано в 2 (4,4%) случаях. Острый панкреатит был выявлен в 5 (11,1%) случаях. Нагноение в зоне манипуляции было отмечено у 2 (4,4%). Асцит выявлен у 9 (20,0%) больных (купирован в течение 5–8 дней терапевтически). Нагноение послеоперационной раны было отмечено в 2 (4,4%) наблюдениях. После криодеструкции отмечалось либо полное купирование болевого синдрома (38%), либо значительное снижение его интенсивности (41%). Выживаемость по Каплан-Мейеру у больных раком поджелудочной железы: 6 мес – 56%, 12 мес – 28%, 24 мес – 15%, 28 мес – 4,3%.

*Заключение.* Криодеструкция при раке поджелудочной железы у неоперабельных больных является вмешательством, в значительной степени улучшающим качество жизни онкологических пациентов, в первую очередь, за счет снижения болевого синдрома. При применении химиотерапевтического лечения отмечается и некоторое увеличение показателей выживаемости.

**Ключевые слова:** криохирургия, криодеструкция, криоапликатор, криозонд, рак поджелудочной железы, терминальная стадия рака поджелудочной железы.

## TECHNICAL DETAILS AND RESULTS OF CRYOABLATION IN PANCREATIC CANCER

Ionkin D.A., Stepanova Yu.A., Shurakova A.B., Chzhao A.V.

*Aim:* To improve the results of treatment of terminal stage pancreatic cancer.

*Materials and methods.* Since 2012 cryosurgery was performed in 45 patients – 20 men (44.4%) and 25 women (55.6%) with pancreatic cancer. With mean age of  $59 \pm 3$  years. The head of the pancreas was struck in 20 (44.4%) cases, a head-body – in 13 (28.9%), the body – in 12 (26.7%). The following distribution of patients depending on pancreatic cancer stages were noted: stage IV – 34 patients, stage III – 11. In 8 patients with pancreatic cancer and liver metastases simultaneous cryodestruction of tumors

of the pancreas and liver malformations were performed. Local cryodestruction has been supplemented by bypass in 29 cases (64.4%). In one case, cryosurgery was performed on segment of the portal vein after the pankreatoduoenal resection. All patients subsequently were underwent adjuvant chemotherapy, supplemented by regional chemoembolization in 10 cases.

*Results.* We proposed indications and contraindications for cryoablation. Intraperitoneal bleeding was diagnosed in 2 (4.4%) cases. Acute pancreatitis – in 5 (11.1%) cases. Suppuration manipulation area was noted in 2 (4.4%) cases. Ascites was detected in 9 (20.0%) patients (docked within 5-8 days therapeutically). Wound suppuration was observed in 2 (4.4%) cases. Complete pain relief atchieved after cryoablation was reached in 38% of cases or significant reduction of its intensity in 41%. Kaplan-Meier survival in patients with pancreatic cancer for 6 months was 56%, for 12 months – 28%, for 24 months – 15% and for 28 months – 4.3%.

*Conclusion.* Cryodestruction for cancer of the pancreas in patients with unrespectable tumors improves the quality of life of cancer patients, primarily due to decrease pain intensity. Application of chemotherapy improves quality of life and can prolong survival rates.

**Key words:** cryosurgery, cryodestruction, cryoapplicator, cryoprobe, pancreatic malignancy.

## Введение

В структуре онкологических заболеваний рак поджелудочной железы (ПЖ) в последние годы занимает лидирующее положение в России и в большинстве индустриально развитых стран. В мире ежегодно регистрируется до 200 тысяч новых случаев [1-3]. Несмотря на расширение диагностических возможностей, совершенствование техники хирургических вмешательств и интенсивной терапии, добиться кардинального улучшения исходов заболевания не удается. Среди всех случаев диагностированного рака ПЖ 5-летняя выживаемость не превышает 1% [1, 2]. Говоря о раке ПЖ, следует подчеркнуть важность обезболивания. Болевой синдром при нерезектабельных опухолях ПЖ обусловлен несколькими причинами, в первую очередь – опухолевой компрессией, инфильтрацией и деструкцией нервных окончаний ПЖ и сплетений брюшинного пространства [3, 4]. Болевой синдром часто является наиболее тяжелым и изнуряющим проявлением заболевания. При этом медикаментозная терапия, как правило, оказывается неэффективной [4-6].

Современная криомедицина по праву относится к высокотехнологичным видам медицинской помощи [7, 8]. С каждым годом она завоевывает все большую популярность среди детских хирургов, косметологов, урологов, гинекологов и онкологов [8]. По мере того, как расширяется понимание специфики процесса замораживания живых тканей и совершенствуются методы инструментального контроля, криохирургия постепенно внедряется в различные сферы медицины [7, 9, 10].

О применении холода для лечения рака впер-

вые было доложено James Arnott в Англии в 1850 г. [8]. В России в 1968 г. А.И. Фрейдович впервые сообщил об успешном применении криовоздействия при лечении аденомы простаты [12].

Развитие криохирургии в СССР в 80-е годы прошлого столетия началось с работ по изучению криовоздействия на печень и поджелудочную железу в эксперименте, позже это было внедрено в клинику [12]. Возможность мониторинга криовоздействия при помощи интраоперационного УЗИ в начале 80-х годов (Onik G.M., 1982) стимулировала внедрение криодеструкции (КД) в клинику [7]. Новый этап развития криохирургии начался в 1990-х годах за счет распространения современных методов лучевой диагностики и появления новых моделей криогенной аппаратуры.

Еще в 1967 г. A. Mandewill et al., и в 1969 г. M. Levis изучали влияние на ткань поджелудочной железы КД, которая осуществлялась криодеструктором, работающем на жидком азоте и создающем температуру рабочей части  $-180^{\circ}\text{C}$  [8]. Авторы доказали, что КД в дистальной части не вызывает изменений или патологических процессов в проксимальной части органа. КД проксимальной части вызывает реактивные изменения в дистальной части в виде отека, воспалительной реакции, дегрануляции клеток, но все эти изменения носят временный характер. Имело место кратковременное повышение активности панкреатических ферментов, которое не зависело от локализации очага КД. Те же авторы доказали, что после криовоздействия структура сосудистой стенки сохраняется [9, 12].

В 1975 г. А.С. Долецкий доказал локальность очага крионекроза, что имело важное значение

при разработке новых методов криохирургических вмешательств [9].

Широкое применение криометоды нашли в лечении онкологических заболеваний [7, 8, 12]. Ряд авторов рекомендует применение криодеструкции как паллиативного метода при раке ПЖ с целью купирования болевого синдрома, а также снижения темпов роста новообразований при местно распространенных опухолях.

### Материалы и методы

За период с января 2012 г. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского криодеструкция при раке ПЖ была выполнена 45 пациентам.

Мужчин было 20 (44,4%), женщин – 25 (55,6%). Средний возраст составил  $59 \pm 3$  года. Головка ПЖ была поражена в 20 (44,4%) наблюдениях, головка-тело – в 13 (28,9%), тело – в 12 (26,7%).

Размер злокачественной опухоли колебался от 2 до 10 см. Вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудов и поражение регионарных лимфатических узлов интраоперационно было выявлено практически у всех больных. У 8 пациентов были отмечены метастазы в печень.

Распределение по стадиям больных раком поджелудочной железы ( $n=45$ ) было следующим: IV стадия – 34 пациентов, III – 11.

Применялись криоапликаторы диаметром от 2 до 5 см. Целевая температура составляла  $-186^\circ\text{C}$ . Время экспозиции колебалось от 3 до 5 минут. Число сеансов зависело от размера опухоли и варьировало в пределах от 1 до 5 (в среднем – 2,4).

Всем больным в последующем была проведена адъювантная химиотерапия, в 10 случаях дополненная региональной химиоэмболизацией.

У 7 больных раком ПЖ с метастазами в печень применяли одновременное криовоздействие на опухоль ПЖ и образования печени. Локальная КД была дополнена формированием обходных анастомозов (билиодигестивных и гастроэнтероанастомозов) в 29 наблюдениях (64,4%). В одном случае криодеструкция была произведена на сегменте воротной вены после выполнения ПДР.

В работе была использована криохирургическая установка «Крио-МТ», производства инновационной компании «БИОМЕДСТАНДАРТ», которая обеспечивает стабильную температуру на поверхности инструмента в пределах от 0 до  $-190^\circ\text{C}$  в течение всего времени, необходимого для данного воздействия, и быстрый его отогрев.

Аппарат (рис. 1) представляет собой подвижную криохирургическую систему, которая оснащена криостатом вместимостью 9 л, теплоизолированным гибким зондом с унифицированным узлом стыковки и блоком автоматического управления (БУ). Прибор укомплектован набором рабочих инструментов-насадок различного диаметра и формой поверхности из 18 инструментов (рис. 2). На мониторе БУ отображается вся информация, которая может потребоваться в ходе криохирургической операции.

Объем ткани, замораживаемой аппаратом,



Рис. 1. Установка «Крио-МТ».

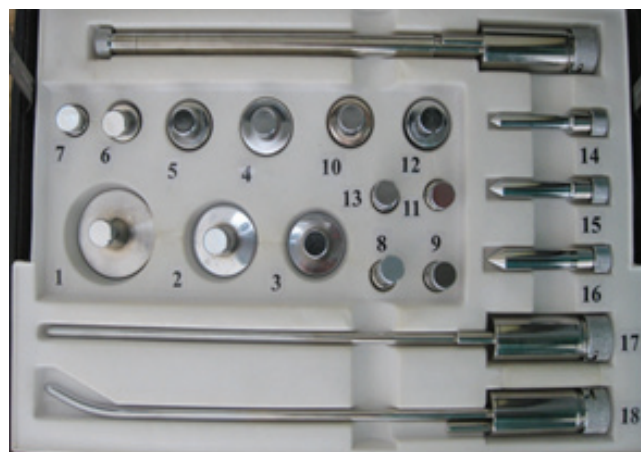


Рис. 2. Набор рабочих насадок.

согласно техническому описанию, данному производителем, варьирует от 5 до  $180\text{ см}^3$ . Аппарат оснащен быстросъемным узлом стыковки криозонд-криоинструмент (крионасадка) и апликаторов (18 насадок). Во время операции инструменты-насадки могут меняться, обеспечивая в ходе одного вмешательства возможность работы в различных анатомических

зонах брюшной полости и малого таза на разных областях одного органа. Емкость для криоагента вмещает 9 л жидкого азота, поэтому время непрерывной работы на одной заправке достаточно велико – не менее 120 мин. Активный отогрев криоинструмента производится прокачкой предварительно нагретого газообразного холодного агента через теплообменную камеру. Время активного отогрева составляет 5 минут.

Каждый криоинструмент и аппликатор установки снабжен миниатюрным низкотемпературным датчиком, встроенным непосредственно в его «рабочую» поверхность. Это позволяет достоверно оценивать температуру внутри области криовоздействия в режиме реального времени. Точность стабилизации температуры КД обеспечивается включением/выключением электромагнитного клапана, расположенного в непосредственной близости от теплообменного клапана.

Безусловно, у жидкого азота как хладагента

есть свои преимущества. Он нетоксичен, обладает высокой удельной теплотой испарения. У него низкая температура кипения, что гарантирует высокую скорость замораживания тканей. Кроме того, жидкий азот доступен, а его цена сравнительно невысока.

Данная криохирургическая установка была использована у 26 пациентов.

С 2013 г. было начато применение нового криохирургического аппарата «КРИО-01» «ЕЛАМЕД» (рис. 3, 4).

С 2013 г. в институте стали применяться пористо-проницаемые аппликаторы из никелида титана (рис. 5, 6, 7). Инструменты были разработаны в НИИ медицинских материалов, г. Томск (2007) под руководством проф. В.Э. Гюнтера. Клиническое испытание, а затем и широкое применение аппликаторы получили в клинике Б.И. Альперовича [9].

За счет своего строения (наличие пористо-губчатого резервуара для накопления жид-



Рис. 3. Криоаппарат «КРИО-01»

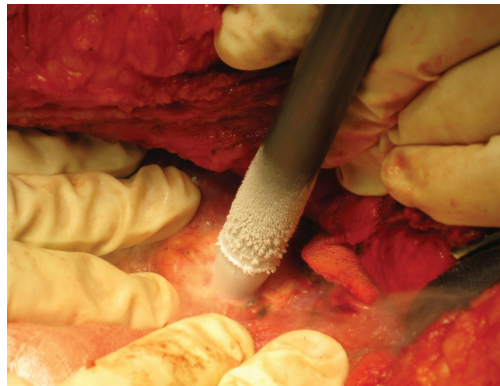


Рис. 4. Этап операции (активная заморозка).



Рис. 5. Пористо-проницаемые аппликаторы из никелида титана (TiNi).

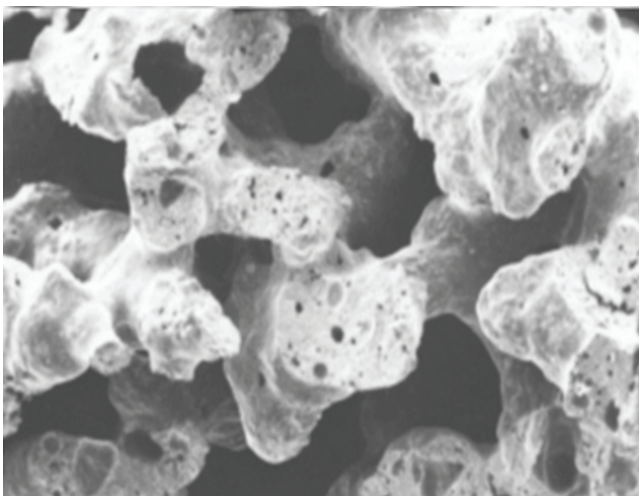


Рис. 6. Микроструктура аппликаторов из никелида титана (TiNi).

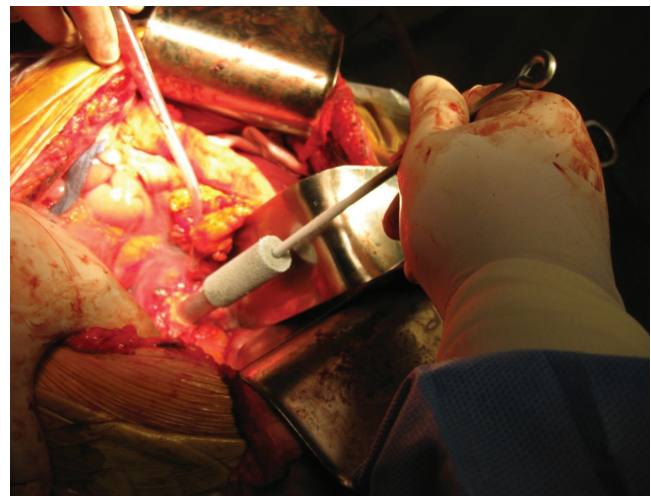


Рис. 7. Этап криодеструкции рака ПЖ с использованием аппликаторов из никелида титана (TiNi).

кого азота) аппликатор впитывает жидкий азот из любой металлической емкости (рис. 6). КД с использованием аппликаторов из никелида титана было выполнено у 6 пациентов.

**Показания к проведению КД рака ПЖ:**

1. Нерезектабельная опухоль ПЖ.
2. Общие противопоказания к проведению хирургической операции (тяжелое соматическое состояние больного, коагулопатия и т.д.).
3. Низкий функциональный резерв печени (цирроз класса «В» по Чайлду, последствия ПХТ, жировой гепатоз и др.)

**Противопоказания к проведению КД рака ПЖ:**

1. Прорастание (тесный контакт на значительном протяжении) магистрального сосуда, петли кишки, желчного пузыря, стенки желудка на значительном протяжении.

2. Диссеминация опухолевого процесса.

Для успешного проведения КД рака ПЖ необходимо строго придерживаться следующего протокола проведения вмешательства:

1. За один сеанс возможна обработка опухоли не более чем из 3 точек.
2. Размеры опухоли – 1-8 см (предпочтительно 3-5 см).
3. Оптимальное обезболивание – общая анестезия.
4. Размер рабочей части инструмента выбирается в каждом конкретном случае в зависимости от размеров обрабатываемого очага.
5. Существуют 4 временных режима: мгновенный режим – 10 сек., короткий режим – 1 мин, средний – 3 мин., пролонгированный 5-7 мин. [13, 14], которые выбираются в зависимости от того, какие органы и структуры прилежат и насколько интимно.

6. Время воздействия не является определяющим фактором, но увеличение времени экспозиции более 5 мин нежелательно, учитывая близкое расположение таких сосудистых структур как брыжеечные вены, воротная вена, чревный ствол.

7. Желателен интраоперационный ультразвуковой контроль для того, чтобы добиться перекрытия зоной «ice-ball» патологического очага.

8. В ходе деструкции необходима четкая фиксация криозонда к ПЖ.

9. В ходе активной заморозки и пассивной разморозки необходим тщательный контроль за ПЖ, при появлении надрывов необходимо выполнение адекватного гемостаза и его кон-

троля после полной разморозки.

10. Необходимо дренирование сальниковой сумки.

Всем больным в последующем была проведена адьювантная химиотерапия, в 10 случаях дополненная региональной химиоэмболизацией.

Статистическую обработку проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Для сравнения полученных показателей использовали критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость различий констатировали при  $p < 0,05$ .

**Клиническое наблюдение**

У пациентки 58 лет с выраженным болевым синдромом, явлениями механической желтухи клинически и по данным УЗИ (рис. 8) и СКТ (рис. 9) был выявлен рак головки поджелудочной железы.

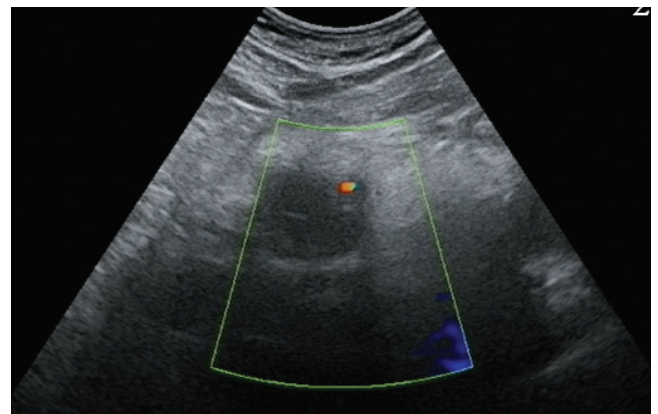


Рис. 8. Данные УЗИ. Рак головки поджелудочной железы.

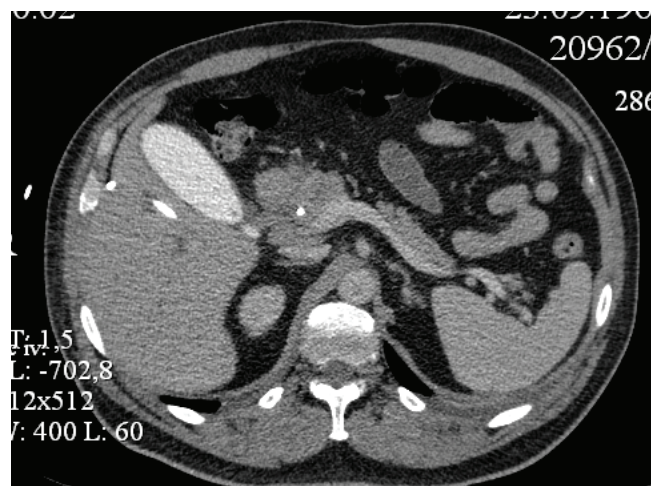


Рис. 9. Данные СКТ. Томограмма ракового поражения головки поджелудочной железы.

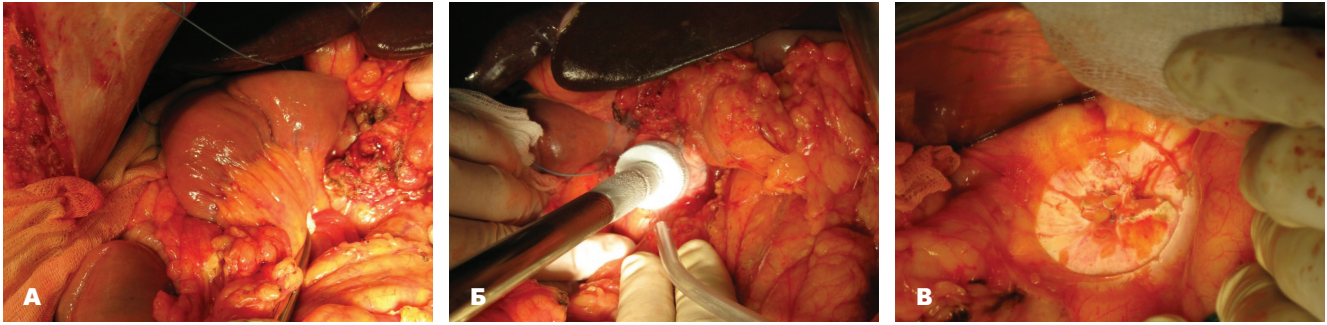


Рис. 10 (а,б,в). Этапы криодеструкции при раке головки поджелудочной железы: до (а), в ходе (б) и после криоабляции (в).

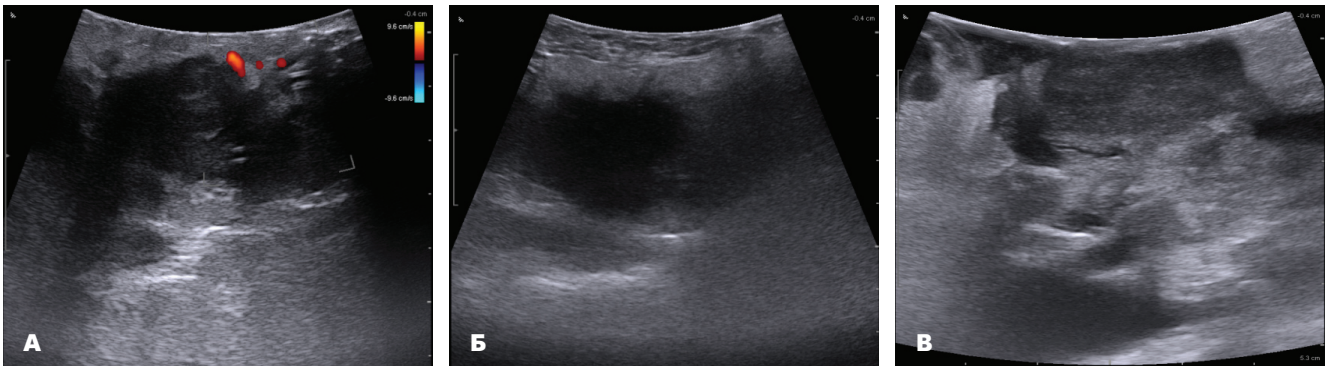


Рис. 11 (а,б,в). Ультразвуковой мониторинг. Этап наведения (а), формирование зоны «ледяного шара» («iceball»)(б), УЗ-контроль после разморозки (в).

Доступ: срединная лапаротомия. С учетом результатов ревизии и интраоперационного УЗИ был диагностирован нерезектабельный рак головки ПЖ. Выполнена криодеструкция рака головки поджелудочной железы. Этапы операции представлены на рис.10 (а, б, в).

Вмешательство производилось под ультразвуковым контролем (рис. 11 а, б, в). Был сформирован холецистоэнтероанастомоз с межкисечным соустьем по Брауну.

Ультразвуковой контроль производился, начиная с первых суток после воздействия (рис.12).

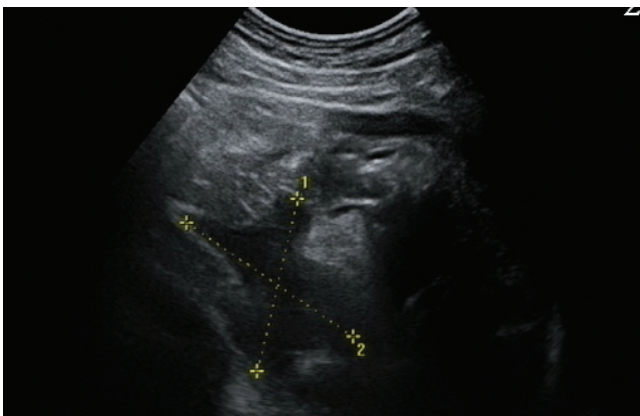


Рис. 12. Данные УЗИ. Зона криодеструкции в первые сутки после КД.

Послеоперационный период протекал без особенностей. После снятия швов больная была выписана на 8-е сутки после операции. Было отмечено выраженное снижение болевого синдрома.

Для оценки эффективности проводился МРТ-контроль в первые 24 часа после выполнения КД, УЗИ было выполнено через 1, 3, 6 дней, а затем – через 2, 4, 6, 8 месяцев.

Продолжительность жизни пациентки после операции составила 18 мес. Больная вела активный образ жизни, работала по профессии.

#### Ближайшие результаты.

В ближайшем послеоперационном периоде летальных исходов не было. В послеоперационном периоде были выявлены следующие осложнения:

1. Внутривнутрибрюшное кровотечение диагностировано в 2 (4,4%) случаях. В одном наблюдении паренхиматозное кровотечение было отмечено из трещин, появившихся на границе ткани поджелудочной железы и «ледяного шара» («iceball»). В одном наблюдении артериальный сосуд был поврежден в процессе биопсии после КД.

2. Острый панкреатит был выявлен в 5 (11,1%) случаях.

3. Нагноение в зоне манипуляции было отмечено в 2 (4,4%) случаях.

4. Асцит выявлен у 9 (20,0%) больных (купирован в течение 5–8 дней терапевтически).

5. Нагноение послеоперационной раны было отмечено в 2 (4,4%) наблюдениях.

Важно сказать, что после КД отмечалось либо полное купирование болевого синдрома (38%), либо значительное снижение его интенсивности (41%).

Часто описываемый криогенный шок [5,14], как правило, проявляется при КД очага > 0,7% от массы тела. Он возникает с частотой до 1% и со смертностью до 18% от всех случаев. Клинические проявления криогенного шока: коагулопатия, ДВС-синдром, синдром полиорганной недостаточности нами ни разу не были отмечены.

**Отдаленные результаты.**

Выживаемость по Каплан-Мейеру у больных нерезектабельным раком ПЖ (рис.13) составила: 6 мес. – 56%, 12 мес. – 28%, 24 мес. – 15%, 28 мес. – 4,3%.

Литературные данные о результатах КД при раке поджелудочной железы представлены в таблице 1.

**Обсуждение**

По данным многих исследователей [14, 16], добиться эффекта КД опухоли ПЖ и прилежащих к ней тканей возможно лишь при трехкрат-

ном воздействии температурой -180°С с соблюдением принципа «быстрая заморозка – медленное оттаивание» с экспозицией криовоздействия не менее 5 минут при условии попадания опухолевой массы в зону глубокой заморозки [9, 16].

Криолизис при операциях по поводу рака ПЖ по характеру воздействия подразделяют на 3 варианта [7, 16]:

1. Криовоздействие как самостоятельный метод.
2. Криовоздействие при выполнении радикальных операций.
3. Криовоздействие, дополненное формированием обходных анастомозов.

До настоящего времени нет исчерпывающего объяснения механизмов холодовой деструкции живых клеток и тканей, тем не менее, предложен ряд гипотез, подкрепленных большим фактическим материалом.

Многочисленные исследования позволили установить 5 основных факторов, обуславливающих необратимую деструкцию клеток при замораживании [9]:

1. значительная дегидратация клеток в процессе образования экстра- и интрацеллюлярного льда, ведущая к резкому повышению концентрации электролитов в клетках и осмотическому шоку;
2. механическое повреждение клеточных мембран острыми кристаллами льда, а также сдавливание клеточных тел этими кристаллами;
3. денатурация фосфолипидов в клеточных мембранах;
4. прекращение подвижности цитоплазмы, так называемый термальный шок;
5. остановка кровообращения в замороженном объеме ткани, ведущая к развитию очага ишемического некроза.

Образование кристаллов льда сопровождается появлением градиента осмотического давления, вследствие чего вода через клеточные мембраны выходит из клетки в перичеллюлярное пространство и там замерзает. В состоянии переохлаждения этот градиент увеличивается.

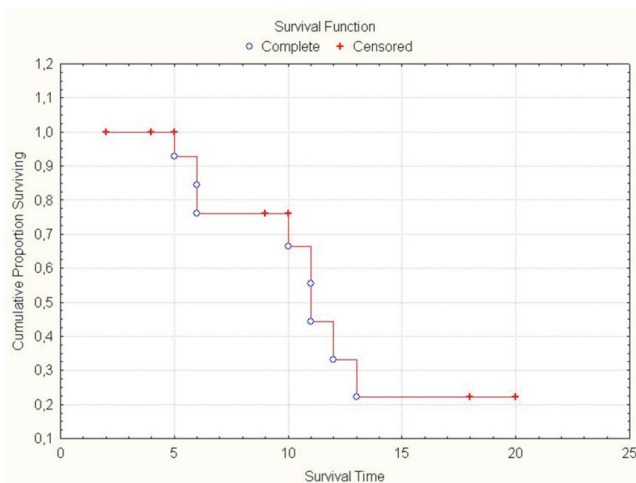


Рис. 13. Выживаемость по Каплан-Мейеру у больных раком ПЖ.

Таблица 1

**Результаты применения КД при раке ПЖ**

Автор, год, число наблюдений	Выживаемость (%)				Медиана выживаемости (мес.)
	1 год	1,5 года	3 года	5 лет	
Kovach S.J., 2002 (n=9) [15]	40	22	4	-	5
Xu K.C., 2008 (n=59) [10]	34,5	24	2	-	8,4
Ханевич М.Д.,* 2011 (n=44) [16]	79,5	40			9,2

\* - сочетание КД и резекционных методов лечения.

Важно также отметить, что масса образованного льда занимает объем на 10% больший, чем объем воды, из которой образуется лед.

Механическое повреждение клеточных структур ледяными кристаллами зависит от особенностей и скорости замораживания. Установлено, что биологическое действие быстрого и медленного замораживания существенно отличается. Помимо этого, при быстром замораживании в тканевой среде возникают более высокие концентрации токсических веществ и более резкие изменения рН [7].

### Особенности проведения КД и контроля за зоной вмешательства.

Мы выделяем 3 этапа применения КД в абдоминальном отделении института:

**I этап:** 2000-2002 г. [17]. КД была выполнена у 7 пациентов. Использования данной методики было начато с применением установки "ERBE CRYUO 6" (Германия). КД могла осуществляться как из классических (рис. 14), так и чрезкожных доступов под ультразвуковым наведением.

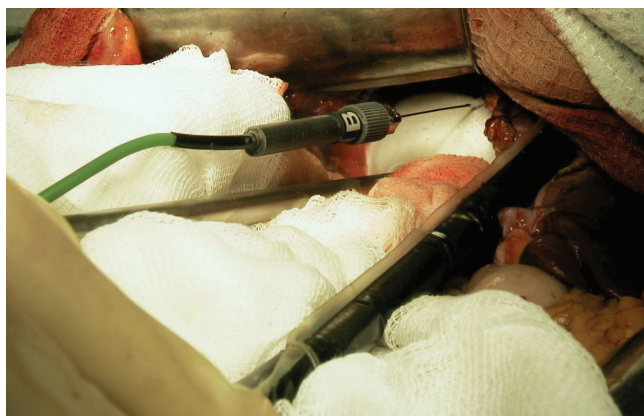


Рис. 14. Этап операции: установлен криозонд и термопара.

Большое число осложнений, значительная продолжительность циклов активной заморозки и размораживания, дороговизна оборудования послужили причиной отказа от использования данной установки.

При проведении криохирургии с помощью игольчатого криозонда макроскопически выделяют 3 зоны воздействия [18]:

**1. зона глубокой заморозки** или прямой криодеструкции, располагается в проекции аппликатора (15–40 мм, температура  $-180^{\circ}\text{C}$ ), наибольшее повреждение клеток.

**2. переходная зона** или зона частичного повреждения клеток (10-20 мм, температура не ниже  $-50^{\circ}\text{C}$ ), более 50% клеток после оттаивания сохраняют свою жизнедеятельность.

**3. пограничная зона** или зона дегидратации клеток (не более 10 мм, температура от 0 до  $-20^{\circ}\text{C}$ ), охлаждение клеток происходит медленно, кристаллизация в частичном виде наблюдается лишь в межклеточных пространствах, подавляющее большинство клеток в этой зоне при однократном воздействии холода не повреждается.

При измерении температуры с помощью термомпар, помещенных на разных расстояниях от криозонда, были получены разные показатели в «ледяном шаре» в зависимости от расстояния до криозонда (рис. 15). Чем ближе к криозонду располагалась зона промораживания, тем ниже была в ней температура. Наиболее высокая температура была отмечена на границе «ледяного шара» с нормальной тканью печени или поджелудочной железы.

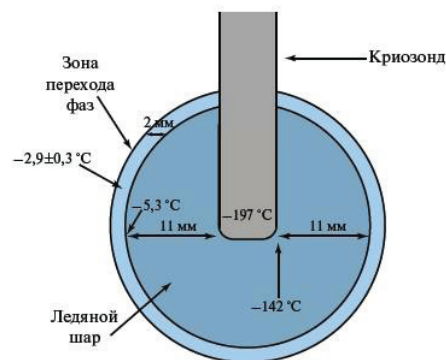


Рис. 15. Схема создания зоны «ледяного шара» (iceball) вокруг криозонда.

С целью адекватного проведения сеанса КД желателен использование ультразвукового мониторинга как для контроля за установкой криозондов, криоаппликатора и термоиндикаторов, так и для наблюдения за формированием и распространением фронта заморозки (формирования зоны «iceball») (рис. 16, 17) и характера кровотока в прилежащих сосудах.

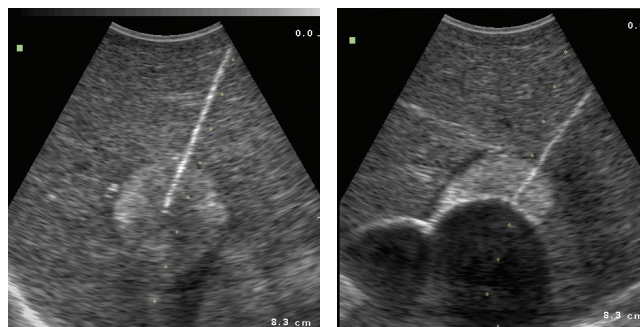


Рис. 16. Ультразвуковой мониторинг. Проведение криозонда.

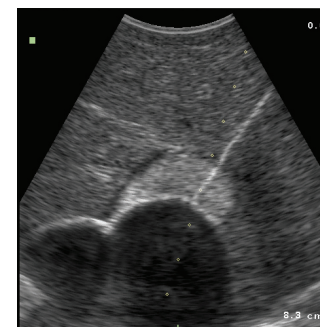


Рис. 17. Ультразвуковой мониторинг. Создание зоны «iceball».



Оттаивание зоны «iceball» происходило пассивно за счет внутренней температуры пациента и прекращения подачи жидкого азота.

В настоящее время многие зарубежные фирмы-производители выпускают только криоустановки с игольчатыми криозондами. В России подобные аппараты для абдоминальной хирургии не производятся.

**II этап:** 2007-2011 г. совместно со специалистами НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского КД была выполнена 38 больным зло-

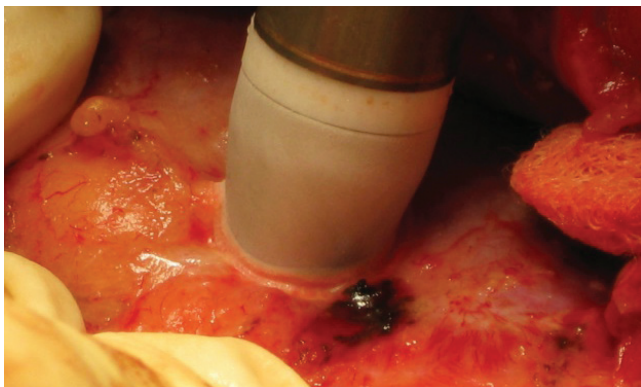


Рис. 18. Криодеструкция рака ПЖ

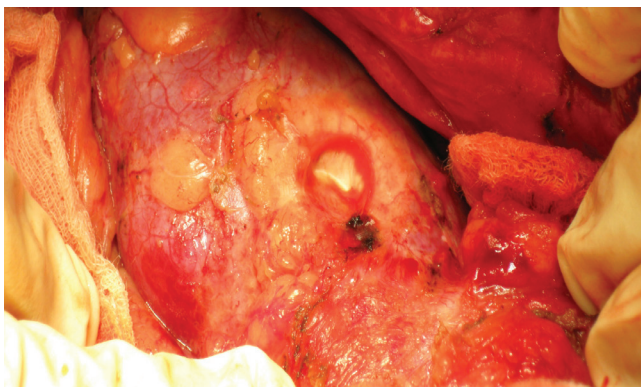


Рис. 19. Этап операции. Вид зоны криодеструкции

качественными образованиями гепатопанкреатодуоденальной зоны.

**III этап:** с 2011 г. по настоящее время. По поводу рака ПЖ КД в Институте хирургии им. А.В. Вишневского была выполнена у 45 больных.

Оба последних этапа характеризуются применением криоаппликаторов. Все используемые нами криоустановки «Крио-МТ» и «КРИО-01», устройства из никелида титана характеризуются наличием активной аппликационной поверхности.

При проведении криохирургического сеанса с помощью аппликатора (рис. 18, 19) отмечаются аналогичные зоны воздействия, как и при использовании криозондов.

Также желательно использование ультразвукового мониторинга (рис. 20 а, б, в).

При морфологическом исследовании с первых суток после криовоздействия отчетливо начинали выделяться **4 зоны** (рис. 21) [18]:

1. полных некротических изменений (26 мм)
2. выраженного отека (2 мм)
3. слабо выраженного отека (4 мм)
4. незначительных дистрофических изменений (4 мм).

В зоне полных некротических изменений наблюдался тотальный некроз, среди которого сохранялись единичные сосуды и элементы паренхимы в состоянии выраженной дистрофии. Отмечались очаговые кровоизлияния. Некротические изменения были значительно выражены при более длительной экспозиции криовоздействия, а зона отека была более обширна. Между зонами некроза и выраженного отека, начиная с первых суток, формировался демаркационный лейкоцитарный вал. Данный процесс нарастал к 3-м суткам и постепенно уменьшался к 12-14 дню.

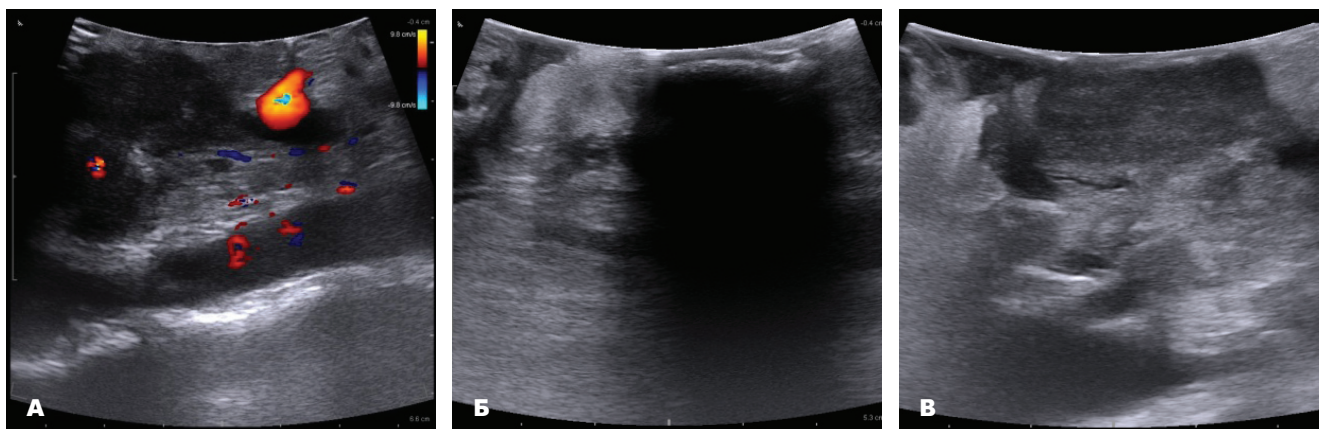


Рис. 20 (а,б,в). Ультразвуковой мониторинг: до воздействия (а), создание зоны «iceball» (б), после разморозки (в).

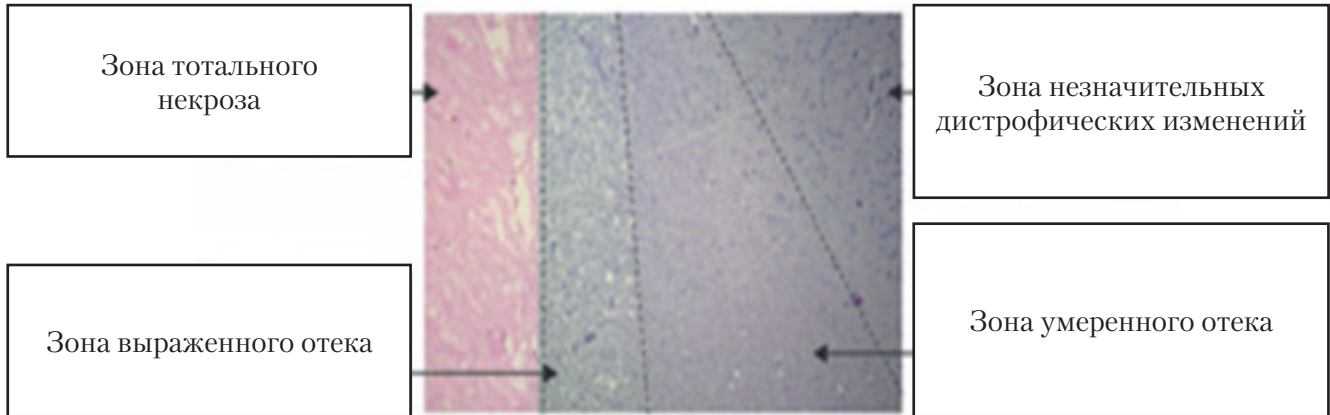


Рис. 21. Данные морфологического исследования. Участки криповреждения вместе с окружающей тканью, по стандартной методике залитые в парафин. Срезы толщиной 5 мкм депарафинированы и окрашены гематоксилином и эозином.

Зона выраженного отека характеризовалась дистрофическими изменениями и отдельными очагами некрозов.

В зоне умеренно выраженного отека были отмечены довольно существенные дистрофические проявления, очаги некрозов практически не отмечались.

Для зоны незначительных дистрофических изменений был характерен слабый периваскулярный и перицеллюлярный отек. Эта зона без четких границ переходила в неповрежденную паренхиму.

Важно, что размеры некротических изменений в зоне криовоздействия четко соответствовали размерам обработанных участков по данным магнитно-резонансной томографии (рис. 22 а, б).

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КД зависит от [16]:**

1. скорости охлаждения
2. величины и глубины заморозки ткани
3. длительности экспозиции заморозки
4. особенности кровоснабжения органа и индивидуальной устойчивости ткани к холоду
5. наличия крупных магистральных сосудов и важных для жизнедеятельности близлежащих органов и тканей.

Процессы деструкции тканей более значительны при их быстром замораживании и медленном оттаивании.

Повторное криовоздействие, выполненное сразу же после размораживания ткани, усиливает степень криодеструкции тканей, увеличивая период нахождения их в зоне «критических температур», и, следовательно, увеличивается интенсивность процессов кристаллизации и рекристаллизации. Необходимость применения такой методики связана и с тем, что опухолевые клетки могут обладать высокой резистентностью к замораживанию. Замороженная, а затем оттаившая ткань способна увеличить свою теплопроводность на 20%. При проведении дальнейших циклов она ещё более увеличивается. Это даёт возможность в более полном объёме проморозить труднодоступные участки опухолевой ткани, особенно, если они находятся вблизи крупных кровеносных сосудов.

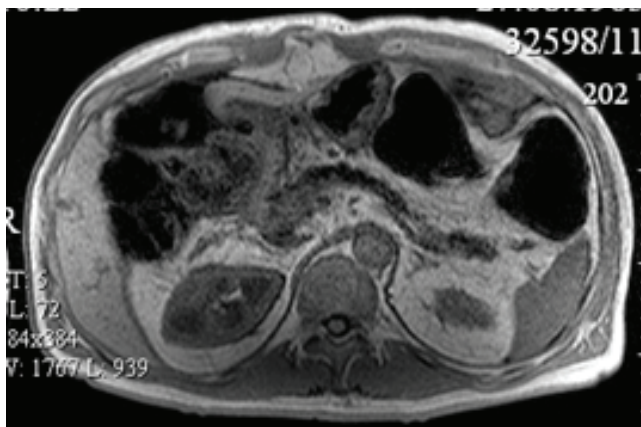
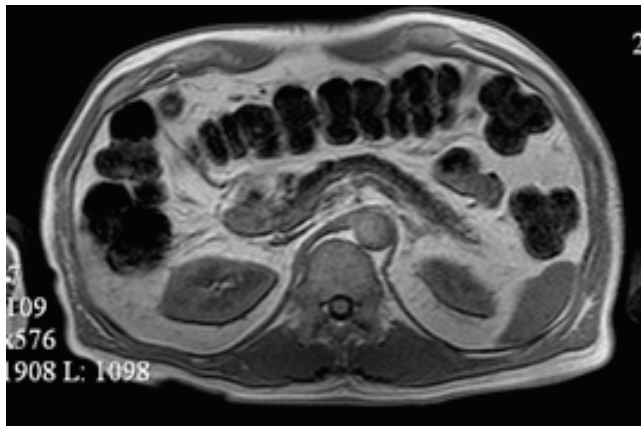


Рис.22 (а,б). Магнитно-резонансные томограммы до (а) и после криоабляции (б) при раке головки поджелудочной железы.

Ряд авторов [16] используют КД для обработки культи ПЖ после выполнения резекционного этапа по срезу железы. Мы подобный прием своей работе не использовали.

Говоря о криоапликаторах, важно отметить, что значительная перспектива отмечается при использовании апликаторов из никелида титана.

#### **Преимущества криодеструкторов из никелида титана.**

Как уже отмечалось, за счет своего строения криоапликатор из никелида титана впитывает жидкий азот из любой металлической емкости (рис. 6). Для работы не требуется ни громоздкой аппаратуры, ни подключения электрического тока, ни большого объема азота, значительно уменьшается время вмешательства. Однако адекватность воздействия во многом зависит от опыта хирурга. Время воздействия и кратность сеансов в ходе одной операции также определяется хирургом в зависимости от локализации и размеров патологического очага. Размеры (длина) данных апликаторов составляют 20-25 см, что позволяет применять его практически во всех, даже труднодоступных зонах брюшной полости. Возможность более короткого времени воздействия позволяет использовать его вблизи или на сосудах, полых органах, на диафрагме.

Преимущества криохирургического вмешательства с использованием никелида титана это:

1. Быстрая готовность к работе: за 1-2 мин. деструктор приобретает температуру жидкого азота ( $< -196^{\circ}\text{C}$ ); в традиционных приборах выход на рабочий режим занимает до 20 мин.

2. Простота в подготовке к работе, возможность использования любой металлической емкости для жидкого азота.

3. Отсутствие необходимости использования электрического тока.

4. Исключается необходимость технического ухода.

5. Замораживающий эффект не уступает традиционным материалам.

6. Уменьшается эффект «прилипания» тканей.

7. Возможность большего манипулирования в труднодоступных зонах.

8. Возможность широкого использования при лапароскопических операциях и вмешательствах из минидоступа.

Нередко возникают вопросы о возможности термотравмы сосудистой стенки. На сегодня считается доказанным сохранение структуры сосудистой стенки после КД [7, 9, 12], поэтому **близкое расположение магистральных сосудов**

**к области вмешательства не является противопоказанием к проведению КД.**

Важно еще раз подчеркнуть, что после КД отмечалось либо **полное купирование болевого синдрома (38%), либо значительное снижение его интенсивности (41%)**. Данное обстоятельство в значительной степени способствовало **улучшению качества жизни** больных нерезектабельным раком ПЖ.

Всем больным в последующем была проведена адъювантная химиотерапия, в 10 случаях, дополненная региональной химиоэмболизацией, что во многом определило улучшение показателей выживаемости пациентов данной группы.

#### **Пути улучшения результатов КД больных раком ПЖ:**

1. Тщательный отбор больных.
2. Соблюдение протокола проведения КД.
3. Соблюдение протокола ведения больных в послеоперационном периоде
4. Работа подготовленной команды (хирург, онколог, анестезиолог, специалисты УЗИ, КТ, МРТ).
5. Применение современных технологий (диагностика, контроль, методика выполнения).
6. Разработка новых приборов и установок.
7. Применение различных комбинаций методов лечения:
  - резекция органа + КД,
  - другие методы локальной деструкции + КД,
  - дополнение регионарной или системной химиотерапией и т.д.

#### **Заключение**

Криохирurgia как метод, возникший в девятнадцатом столетии и недавно дополненный новыми технологиями визуализации, является быстро развивающейся хирургической процедурой.

Ожидается, что криохирurgia и, в особенности, чрескожная деструкция, станет практичным и эффективным методом лечения рака на ранних и поздних стадиях.

В настоящее время криохирurgia применяется при злокачественных новообразованиях, как в виде отдельного, самостоятельного метода, так и в качестве дополнения к другим вариантам лечения онкологических заболеваний.

Близкое расположение магистральных сосудов не является противопоказанием к проведению КД злокачественных образований поджелудочной железы.

Ультразвуковой мониторинг является доступной, удобной и простой методикой контроля

на всех этапах проведения криодеструкции и в послеоперационном периоде

Криодеструкция при нерезектабельном раке поджелудочной железы является вмешательством, в значительной степени улучшающим качество жизни онкологических пациентов, в первую очередь, за счет снижения болевого синдрома. При применении химиотерапевтиче-

ского лечения отмечается и некоторое увеличение показателей выживаемости.

Криодеструкция в сочетании с неоадьювантной и адьювантной химиотерапией должна рассматриваться как разумная альтернатива существующим хирургическим методам при нерезектабельных злокачественных опухолях поджелудочной железы.

### Литература:

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22 (3, 85, прил.1): 1-172.

2. Напалков Н.П. Заболеваемость и смертность от рака основных локализаций (по материалам сборника ВОЗ "World Health 1995. Bridging the Gaps"). Диагностика и интервенционная радиология опухолей малого таза. Доклад на 23-м Европейском семинаре по диагностической и интервенционной радиологии. 1995 8-9 октября; Обнинск; 1995.

3. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. и др. Онкология (клинические рекомендации). М.: GEOTAP-Медиа, 2006. 720 с.

4. Кубышкин В.А., Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы. М.: Медпрактика-М. 2003. 386 с.

5. Xu K.C., Korpan N.N., Niu L.Z. Modern cryosurgery for cancer. World Scientific. 2012. p. 903.

6. Warshaw A.L., Castilo C.F. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med. 1992; 326: 455-465.

7. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. Wien, New York: Shringer-Verlag; 2001. 325 P.

8. Прохоров Г.Г. Основы криохирургии (Обзор истории и современного состояния проблемы). В кн.: Коченов В.И., ред. Медицинская криология. Междунар. сб. научн. трудов. Вып. №5. Н. Новгород; 2008. 408 с.

9. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В., Комкова

Т.Б. и др. Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы. М.: GEOTAP-Медиа; 2015. 240 с.

10. Xu K.C., Niu L.Z., Hu Y.Z. et al. A pilot study on combination of cryosurgery and 125 iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer. World JGastroenterol. 2008; 14: 1603-1611.

11. Кубышкин В.А., Ионкин Д.А., Кунгурцев С.В., Чжао А.В. История криохирургии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015; 5: 62-74.

12. Альперович Б.И. Достижения криомедицины. С-Пб.: Наука; 2001. с 4-21.

13. Цыганов Д.И. Криомедицина. Процессы и аппараты. М.: Сайнс-Прейс; 2011. 303 с.

14. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. Technol. Cancer Res. Treat. 2007; 6: 59-67.

15. Kovach S.J., Hendrickson R.J., Cappadona C.R. Cryoablation of unresectable cancer. Surgery. 2002; 131: 463-464.

16. Ханевич М.Д., Манихас Г.М. Криохирургия рака поджелудочной железы. С.-Пб.: Аграф+; 2011. 226 с.

17. Старков Ю.Г., Вишневский В.А., Шишин К.В., Икрамов Р.З, Ионкин Д.А., Скуба Н.Д. Криохирургия очаговых поражений печени. Анналы хирургической гепатологии. 2002; 2(2): 28-34.

18. Васильев С.А., Крылов В.В., Песня-Прасолов С.Б. и др. Криодеструкция головного мозга млекопитающих в эксперименте. Нейрохирургия. 2010; 4: 58-64.

*Информация об авторах:*

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Москва, 117997, ул. Б. Серпуховская, д. 27  
Ионкин Дмитрий Анатольевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы. Тел.: +7 (499) 236-53-42, +7 916 863-45-34, e-mail: ionkin@ixv.ru

Степанова Юлия Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России  
Тел.: +7 916 654-84-85, e-mail: stepanovaua@mail.ru

Шуракова Анна Борисовна, к.м.н., врач отделения рентгенологии магнитно-резонансных исследований ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России  
Тел.: +7 903 713-66-96, e-mail: Shurakova@ixv.ru.

Чжао Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России,  
Тел./факс: +7 (499) 237-13-57, e-mail: chzhao@ixv.ru