

КРИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Ионкин, Ю.А. Степанова, Ю.С. Гальчина, Н.А. Карельская,
Г.Г. Кармазановский, А.В. Чжао

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского»
Минздрава России,
Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Метастазы в поджелудочной железе – достаточно редко встречающееся патологическое поражение этого органа. По разным данным, частота вторичного поражения поджелудочной железы варьирует от 1,6 до 5,0% среди всех ее опухолей.

В статье представлены три клинических наблюдения вторичного поражения поджелудочной железы – метастазов меланомы, светлоклеточного рака почки и рака легкого. Все пациенты были прооперированы с использованием методов криохирургического воздействия с положительной динамикой в послеоперационном периоде наблюдения.

Также приведен краткий обзор литературы по проблеме метастатического поражения поджелудочной железы и предложена тактика ведения таких пациентов.

Ключевые слова: метастазы в поджелудочной железе, криодеструкция, криохирurgia, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

Конфликт интересов: авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Ионкин Д.А., Степанова Ю.А., Гальчина Ю.С., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г., Чжао А.В. Криохирургическое лечение метастатического поражения поджелудочной железы. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2020;23(1):20–35. doi 10.17223/1814147/72/03

CRYOSURGICAL TREATMENT OF PANCREATIC METASTASES

D.A. Ionkin, Yu.A. Stepanova, Yu.S. Galchina, N.A. Karelskaya,
G.G. Karmazanovsky, A.V. Chzhao

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery,
27, Bol'shaya Serpukhovskaya st., Moscow, 117997, Russian Federation

Metastases in the pancreas are rare. According to different data, the incidence of metastatic pancreatic lesions varies from 1.8 to 4% of all pancreatic tumors.

The article presents three clinical observations of metastases of melanoma, renal clear cell cancer, lung cancer in the pancreas. All patients were treated using cryosurgical methods with positive dynamics in the postoperative period.

A brief review of the literature discussing metastatic lesions of the pancreas is also done, and the management treatment tactics of these patients is described.

Keywords: pancreatic metastases, cryodestruction, cryosurgery, computer tomography, MRI.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Ionkin D.A., Stepanova Yu.A., Galchina Yu.S., Karelskaya N.A., Karmazanovsky G.G., Chzhao A.V. Cryosurgical treatment of pancreatic metastases. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2020;23(1):20–35. doi 10.17223/1814147/72/03

ВВЕДЕНИЕ

Поджелудочная железа (ПЖ) – нетипичный орган для развития в нем метастазов других опухолей [1]. По разным данным, частота вторичного поражения ПЖ варьирует от 1,6 до 5,0% среди всех опухолей этого органа [1, 2]. В основном это метастазы различных эпителиальных опухолей – карцином: легкие (74%), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (14%), более редко – почки (3%), молочная железа (2%), печень (2%), предстательная железа (1%), яичники (1%) и мочевого пузыря (1%). При анализе биопсийного материала 973 больных метастатическое поражение ПЖ было обнаружено только в 35 случаях (3,6%) [1–5].

В мировой литературе также описано вторичное поражение ПЖ и при более редких опухолях [5–7].

М.А. Корке Túlio с соавт. в 2018 г. представили редкий клинический случай метастаза нейроэндокринной карциномы шейки матки в ПЖ у пациентки с распространенной метастатической болезнью [7].

В 2011 г. G.A. Falk и соавт. описали редкий случай метастаза аденоидно-кистозной карциномы в ПЖ. Ранее, в 1994 г., этот пациент был оперирован по поводу аденоидно-кистозной карциномы корня языка, с последующей радиотерапией. Спустя 10 лет у него развилась безболевая желтуха и генерализованный зуд. При ретроградной холангиопанкреатографии было выявлено сужение терминального отдела общего желчного протока. Проведена пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция. При морфологическом исследовании в головке ПЖ выявлен метастаз аденоидной кистозной карциномы. Отмечается, что вторичное поражение ПЖ было выявлено спустя 189 мес после операции по поводу первичной опухоли [4].

Вторичные опухоли ПЖ одинаково часто встречаются у мужчин и женщин, возраст пациентов варьирует от 20 до 80 лет [2–6].

Клинически метастазы в поджелудочную железу, как правило, протекают асимптомно и (или) проявляются неспецифическим комплексом симптомов, включающим в себя абдоминальную боль, желтуху и потерю веса [1–4]. Радиологически метастазы в ПЖ могут имитировать первичный протоковый рак ПЖ [2–5]. Важным отличительным признаком вторичных неоплазм ПЖ является наличие в анамнезе экстрапанкреатической опухоли. Возникновение вторичных

опухолей этой железы происходит в результате лимфогенного или гематогенного метастазирования и (или) локальной инвазии первичных карцином.

Алгоритм лечения при метастатическом поражении поджелудочной железы четко не определен, в зависимости от объема поражения выполняется резекция железы или проводится химиотерапия [8]. Доля больных, которым произведена резекция ПЖ по поводу метастатического ее поражения, среди всех пациентов, перенесших операцию по поводу опухолей ПЖ, варьирует от 0,3 до 4,5% [7, 8]. Активная хирургическая тактика при изолированном поражении метастазами внутренних органов признается вполне допустимой, особенно если учесть, что эффективной лекарственной терапии по поводу метастазов рака в ПЖ не существует.

По данным литературы, характер хирургического вмешательства у больных с метастазами в поджелудочную железу варьирует от энуклеации метастатической опухоли до панкреатэктомии [8, 9]. Некоторые авторы пишут о необходимости проведения стандартной радикальной резекции ПЖ из-за высокого риска развития рецидива [10–12]. Также не следует забывать о мультифокальности метастатического поражения [13, 14]. По данным ряда исследователей, в этом вопросе ключевую роль играет интраоперационная ультразвуковая диагностика, которая не только помогает определить количество метастатических очагов, но и отношение к главному панкреатическому протоку [8, 15]. Спорными остаются вопросы о проведении лимфаденэктомии у таких больных [16].

Методом паллиативного лечения является метод локальной термодеструкции очагового образования. При метастазах в ПЖ описано применение радиочастотной абляции и криодеструкции [17]. В основе радиочастотной абляции лежит термическое повреждение клеток при прохождении через них высокочастотного тока [9]. Применение этого метода при лечении метастатического рака ПЖ описано в единичных наблюдениях [10, 11]. Метод криодеструкции основан на действии сверхнизких температур на ткани, вызывающем их некроз [12, 18, 19]. Известно, что применение криодеструкции обуславливает значительно меньшее число осложнений по сравнению с последствиями использования радиочастотной абляции на ПЖ [13].

Применение криодеструкции при вторичном поражении поджелудочной железы в литературе

зафиксировано также в единичных исследованиях [14, 15].

За период с 2012 по 2019 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (г. Москва) были обследованы и пролечены 14 пациентов с метастатическим поражением поджелудочной железы. В данной статье приведено три клинических случая, когда при наличии метастатических очагов в ПЖ пациентам была выполнена криодеструкция.

Клиническое наблюдение 1

В июне 2017 г. В НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского обратился пациент С., 63 года, для обследования и решения вопроса о тактике лечения. Пациент считал себя больным с июня 2015 г., когда появились жалобы на общее недомогание, слабость, головные боли. Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявлена опухоль левой лобной доли с выраженным перифокальным отеком. 19 августа 2016 г. больному была выполнена операция: удаление опухоли левой лобной доли головного мозга. Гистологический диагноз: метастаз меланомы. Проведено три курса полихимио-

терапии. Через полгода при компьютерной томографии (КТ) было выявлено периферическое образование верхней доли левого легкого (рис. 1). После проведения таргетной терапии и полихимиотерапии при повторной КТ органов грудной клетки динамики не наблюдалось. Бронхоскопия от 26.08.16: просвет левого верхнедолевого бронха в проксимальном отделе незначительно сужен, в дистальном отделе обтурирован опухолевой тканью белесоватого оттенка. Учитывая данные рентгенологических и эндоскопических исследований, больному была выполнена расширенная верхняя лобэктомия слева. При гистологическом исследовании выявлен метастаз меланомы.

В дальнейшем при динамическом наблюдении методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)-КТ были выявлены метастазы в надключичных лимфатических узлах, по поводу чего проведена полихимиотерапия.

Через 10 мес с момента обнаружения вторичного очага в веществе головного мозга при ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) был выявлен гиперметаболический очаг в теле ПЖ, с блоком панкреатического протока (рис. 2). У пациента отмечались постоянные боли в эпигастриальной области.

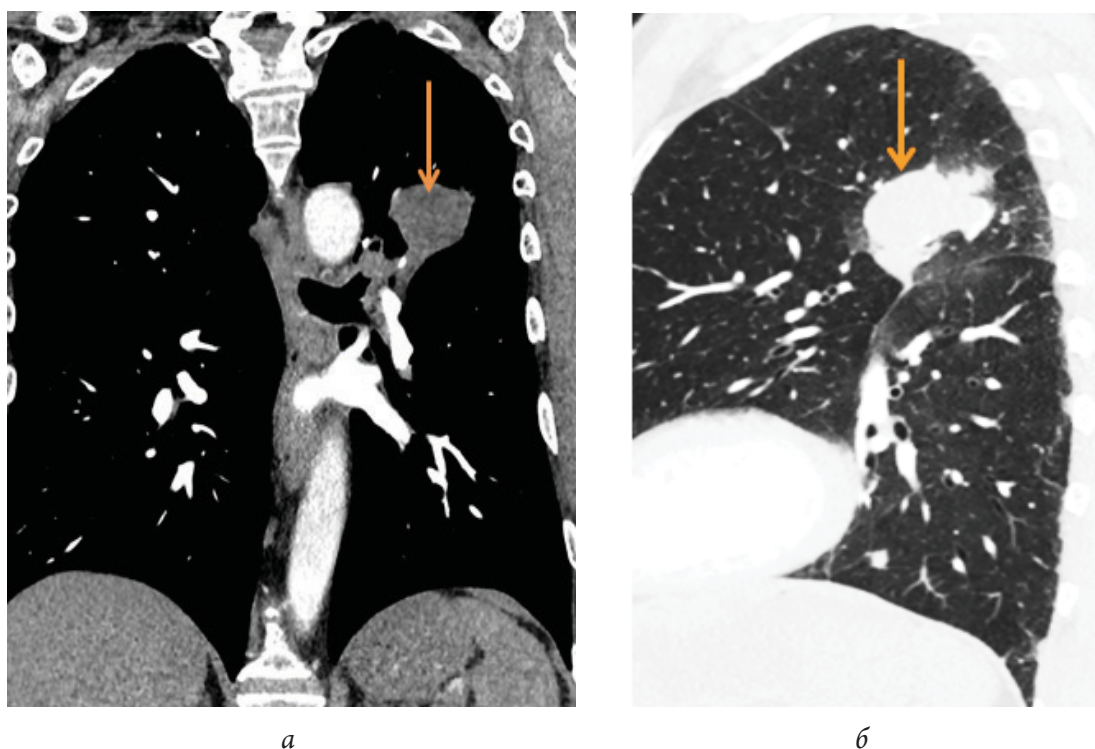


Рис. 1. КТ-изображения органов грудной клетки больного С.: *а* – артериальная фаза, фронтальная реконструкция; *б* – «легочное окно», сагиттальная реконструкция. Периферическое образование верхней доли левого легкого (показано стрелками)

Fig. 1. Computer tomography of the organs of the chest of the patient С.: *a* – arterial phase, frontal reconstruction; *b* – “pulmonary window”, sagittal reconstruction. Peripheral formation of the upper lobe of the left lung (shown by arrows)

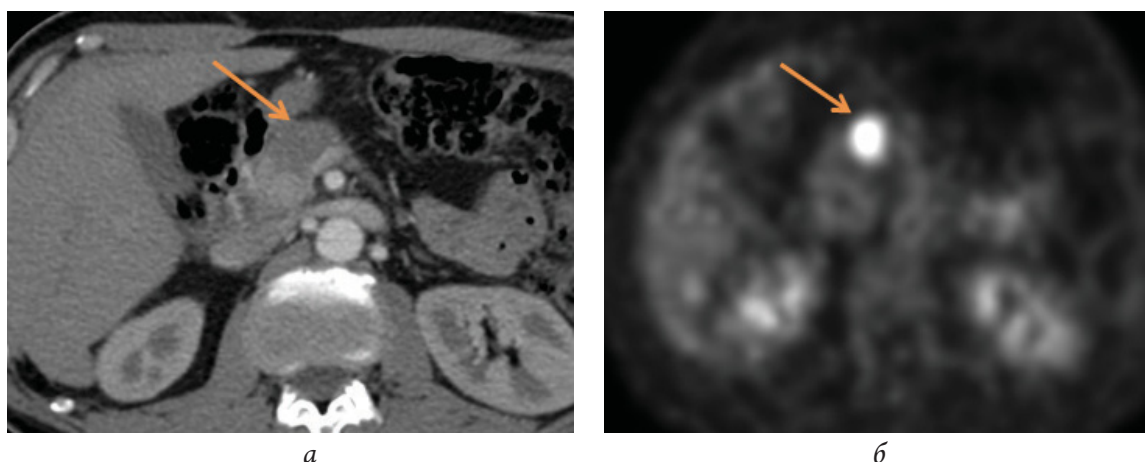


Рис. 2. Гиперметаболический очаг в теле поджелудочной железы больного С. на момент обращения. ПЭТ-КТ с ФДГ: а – КТ (венозная фаза); б – очаг патологической фиксации радиофармпрепарата (показан стрелкой)

Fig. 2. Hypermetabolic focus in the body of the pancreas of patient С. at the time of treatment. PET-CT with fluorodeoxyglucose: а – CT (venous phase); б – the focus of pathological fixation of the radiopharmaceutical (shown by arrow)

При изучении иммунного статуса до операции отмечался дисбаланс иммунной системы, отражавший вовлечение последней в острое неспецифическое воспаление и развитие тканевой воспалительной деструкции, возможно, усиленной оксидативным стрессом фагоцитов. Не исключался риск развития инфекционно-воспалительного процесса на фоне дефицита гуморального иммунного звена на уровне практически всех классов иммуноглобулинов. В данной ситуации целесообразным было применение иммунозаместительной терапии нормальным иммуноглобулином человека, однако пациент препарат не получал, что отразилось в усугублении дефицита гуморального иммунного звена с усилением оксидативного стресса в раннем послеоперационном периоде. При этом маркеры системной воспалительной реакции не нарастали, клинических данных за инфекционно-воспалительный процесс отмечено не было.

У пациента с прогрессированием онкологического процесса (появление новых вторичных образований на фоне химиотерапии) после проведения ряда хирургических вмешательств, без выявленного первичного очага меланомы, от выполнения обширной резекции ПЖ было принято решение отказаться. Проведено хирургическое вмешательство в объеме криодеструкции метастатического очага в теле ПЖ. Доступ: верхняя срединная лапаротомия. Данные ревизии: в брюшной полости выпота не обнаружено; брюшина блестящая, гладкая, ровная; периферические лимфоузлы не увеличены. После вскрытия сальниковой сумки было выявлено, что по передней поверхности начальных отделов тела ПЖ определялось округлое плотное образование размером до 2,5–3,0 см (метастаз меланомы), располагавшееся в проекции верхней брыжеечной вены.

При интраоперационном ультразвуковом исследовании (УЗИ) подтверждено наличие метастаза ПЖ. Иных очаговых образований по данным УЗИ и пальпаторно не выявлено. Со стороны желудка, петель кишки, почек и органов малого таза патологических изменений не обнаружено.

С применением аппарата «КРИО-01» («Еламед», Россия) при помощи аппликатора с диаметром рабочей части 3 см было произведено три сеанса криодеструкции продолжительностью по 3 мин.

Послеоперационный период протекал без особенностей.

Больной был выписан из стационара на 7-е сут в удовлетворительном состоянии.

Через 4 мес пациенту выполнено контрольное исследование иммунного статуса, изменения которого свидетельствовали о нормализации уровней иммуноглобулинов IgG и IgA, но сохранении дефицита гуморального иммунного звена на уровне IgM, дисбалансе противоопухолевого иммунитета. Отмечались признаки гиперактивации иммунной системы с усилением миграции и локальной аккумуляции фагоцитарных типов клеток в возможные патологические очаги. Следует заметить, что эти процессы параллельно происходили при дефиците естественных Т-киллеров и киллеров регуляторов, что предположительно может вызывать снижение противоопухолевой резистентности и синтеза цитокинов. При таких показателях необходимо исключить рецидив неопластического процесса.

Больному проводилось таргетное лечение.

Контрольная ПЭТ-КТ с ФДГ через 5 мес после оперативного вмешательства: очагов патологической фиксации радиофармпрепарата (РФП) в ПЖ не было выявлено. Размеры образования в теле железы уменьшились в 2 раза по сравнению с таковыми в дооперационном периоде (рис. 3).

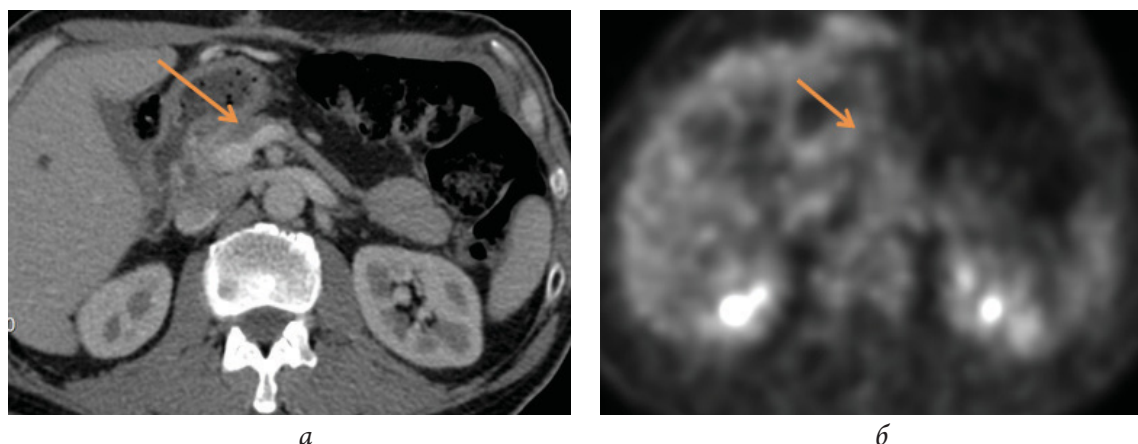


Рис. 3. Зона патологического очага через 5 мес после криовоздействия. ПЭТ-КТ с ФДГ: а – КТ, венозная фаза; б – патологической фиксации радиофармпрепарата образованием в теле поджелудочной железы не выявлено

Fig. 3. The area of the pathological focus 5 months after cryotherapy. PET-CT with FDG: a – CT, venous phase; б – pathological fixation of the radiopharmaceutical by the formation of the pancreas in the body was not detected

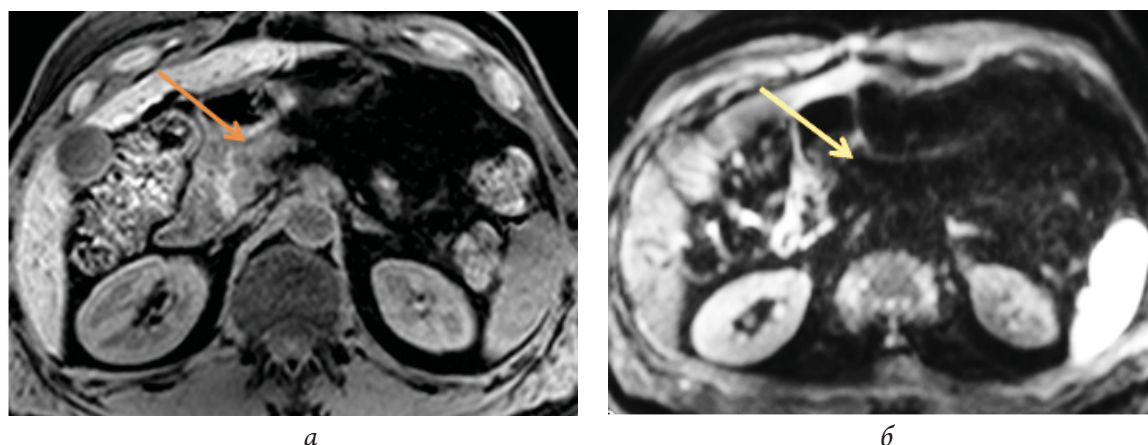


Рис. 4. Зона патологического очага через 18 мес после криовоздействия. МР-томограммы: а – T1 FS, б – DWI b = 600. Участок измененного сигнала показан стрелками

Fig. 4. The area of the pathological focus 18 months after cryotherapy. MRI tomograms: a – T1 FS, б – DWI b = 600. The section of the changed signal is shown by arrows

МРТ органов брюшной полости через 18 мес: в теле поджелудочной железы нечетко визуализируется участок измененного сигнала размером 19 мм, ограничивающий диффузию аналогично неизменной паренхиме поджелудочной железы (рис. 4).

Таким образом, у пациента на протяжении всего периода наблюдения по результатам двух методов исследования была отмечена динамика в виде уменьшения размеров метастаза в теле ПЖ и снижения фиксации РФП метастазом в теле железы.

В динамике отмечаются сохранение дефицита гуморального иммунного звена на уровне IgM, дисбаланс противоопухолевого иммунитета.

Клиническое наблюдение 2

В августе 2016 г. в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого обратился пациент К., 62 года, для обследования и планового хирургического лечения. В 2010 г. по поводу рака левой почки

ему была выполнена нефрэктомия слева. В 2013 г. выявлен рак правой почки, была произведена лапароскопическая резекция правой почки. Гистологически в обоих случаях верифицирован светлоклеточный рак почки. Впервые васкуляризованное мягкотканное образование размером 15 мм в головке поджелудочной железы выявлено при УЗИ в 2013 г. При контрольном УЗИ в 2016 г. установлено увеличение размеров образования в головке ПЖ до 18 мм.

Компьютерная томография в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого в 2016 г.: в головке поджелудочной железы мягкотканное гиперваскулярное образование размером 18 мм с четкими ровными контурами, накапливающее контрастное вещество преимущественно в артериальную и венозную фазы исследования, изоденсное паренхиме ПЖ в нативную и отсроченную фазы исследования. Левая почка удалена. Рубцовые изменения паренхимы правой почки, данных за рецидив опухоли нет.

Заключение: Состояние после нефрэктомии слева, резекции правой почки. Мелкое гиперваскулярное образование головки поджелудочной железы, с учетом анамнеза, вероятно, вторичного генеза (рис. 5).

В августе 2016 г. выполнена МРТ: в головке поджелудочной железы по передней поверхности образование овальной формы, с неровными четкими контурами, размером 18 мм. По данным диффузно-взвешенного изображения (DWI),

исчисляемого коэффициента диффузии (ИКД) ADC (значения на ИКД – 0,9–1,0 мм²/с), образование умеренно ограничивает диффузию. Панкреатический проток не расширен. Левая почка удалена. Рубцовые изменения паренхимы правой почки, данных за рецидив опухоли нет.

Заключение: Состояние после нефрэктомии слева, резекции правой почки. МР-картина новообразования головки поджелудочной железы (метастаз) (рис. 6).



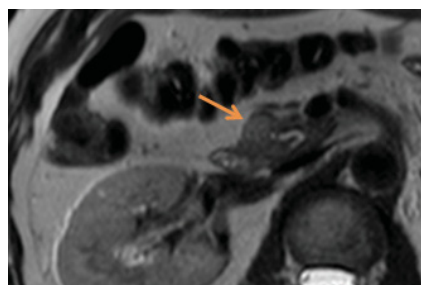
а



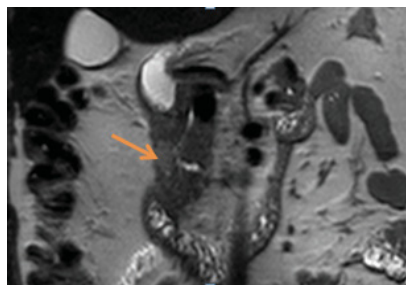
б

Рис. 5. Патологическое образование в поджелудочной железе по данным КТ-томограммы с внутривенным контрастным усилением: а – артериальная фаза, б – венозная фаза. Определяется гиперваскулярное мягкотканное образование (показано стрелками)

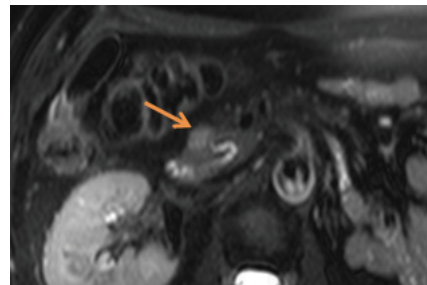
Fig. 5. Pathological formation of the pancreas according to CT scan with intravenous contrast enhancement: а – arterial phase, б – venous phase. Hypervascular soft tissue formation is determined (shown by arrows)



а



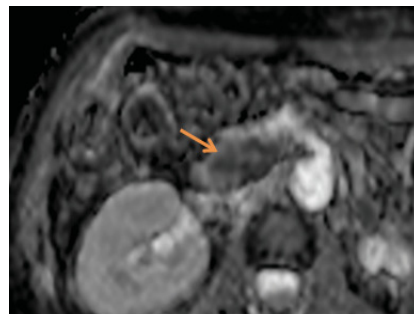
б



в



г



д

Рис. 6. Патологическое образование поджелудочной железы по данным МР-томографии: а, б – T2 взвешенное изображение на разных уровнях, в, г – T2 SPAIR, г, д – DWI b = 600, д – ИКД (по данным DWI, ИКД

умеренное ограничение диффузии). В головке поджелудочной железы определяется мягкотканное образование (показано стрелками)

Fig. 6. Pathological formation of the pancreas according to the MRI tomogram: а, б – T2 weighted image at different levels, в, г – T2 SPAIR, д – DWI b = 600, д – calculated diffusion coefficient (according to DWI, calculated diffusion coefficient moderate diffusion limitation). In the head of the pancreas, a soft tissue formation is determined (shown by arrows)

Выявленные изменения иммунного статуса у пациента в дооперационном периоде могут свидетельствовать о наличии умеренного воспалительного процесса на фоне снижения антимикробного потенциала иммунной системы и глубоком дефиците гуморального иммунного звена на уровне IgM, при этом значительных нарушений противоопухолевого иммунитета не отмечалось, за исключением снижения уровня киллерных моноцитов.

Пациенту с единственной резецированной почкой и явлениями выраженной хронической почечной недостаточности с учетом солитарного характера поражения и локализации очага было принято решение об отказе от радикальной операции и проведении криодеструкции метастаза в головке ПЖ.

Доступ: срединная лапаротомия. По данным ревизии: асцита нет, брюшина блестящая гладкая; со стороны печени, желудка, петель тонкой и толстой кишки, органов малого таза патологических изменений не обнаружено. Резецированная правая почка увеличена в размерах. Пальпаторно патологические образования не определялись.

По данным интраоперационного УЗИ, патологических изменений в единственной почке не выявлено, образований в печени и увеличенных лимфатических узлов также не обнаружено. В области головки ПЖ по передней поверхности определялся единичный метастатический узел размерами до 15 × 20 мм.

Была мобилизована передняя поверхность ПЖ. Поджелудочная железа рыхлая, в области головки по передней поверхности выявлялась

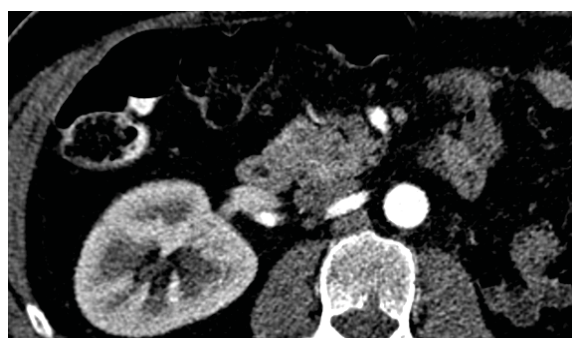
единичный плотный узел размерами 15 × 20 мм. При помощи аппарата «КРИО-МТ» («БиоМедСтандарт», Россия) с аппликатором диаметром рабочей части 2 см была выполнена трехкратная криодеструкция с экспозицией по 3 мин.

Послеоперационный период протекал без особенностей, признаков усиления существовавших проявлений хронической почечной недостаточности не отмечалось.

В раннем послеоперационном периоде показатели иммунного статуса соответствовали развитию воспалительной реакции с признаками деструктивного процесса и умеренной эндогенной интоксикации на фоне сохранения дефицита уровня IgM, который имел тенденцию к восстановлению к 7-м сут после операции (на момент выписки из стационара). В этот же период нормализовались показатели воспалительной реакции. Кроме того, произошла функциональная активация гранулоцитарного звена, как важнейшего антимикробного фактора защиты, а также активация специфического иммунного ответа на уровне Т-лимфоцитов и киллерных клеток.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 9-е сут после оперативного вмешательства.

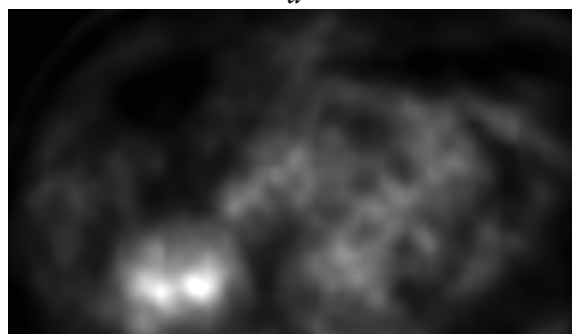
Через 4 мес выполнена ПЭТ-КТ с ФДГ: данных за наличие очаговой патологической фиксации РФП и очагов патологического накопления контрастного препарата на уровне исследования, в том числе в паренхиме ПЖ, не получено (рис. 7).



а



б



в

Рис. 7. Зона патологического очага по данным ПЭТ-КТ с ФДГ: а – КТ, артериальная фаза, б – КТ, венозная фаза; в – ПЭТ с радиофармпрепаратом ФДГ

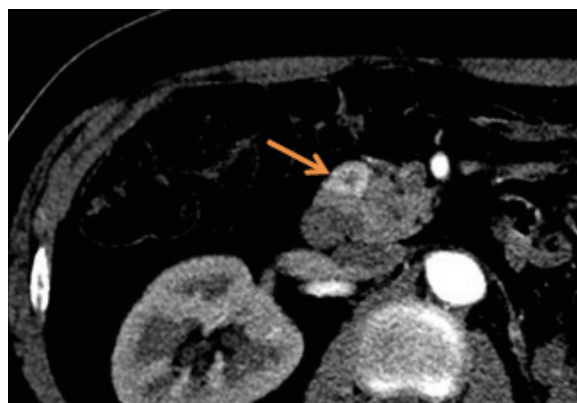
Fig. 7. The area of the pathological focus according to PET-CT with FDG: а – CT, arterial phase, б – CT, venous phase; в – PET with radiopharmaceutical FDG.

Через год после операции убедительных данных за прогрессирование заболевания у пациента не обнаружено. При этом исследование иммунного статуса не выявило негативных изменений в иммунной системе, в том числе в системе противоопухолевого иммунитета.

При ПЭТ-КТ с ФДГ через 16 мес отмечалось гетерогенное по периферии накопление образованием контрастного вещества в головке

поджелудочной железы, однако накопления РФП выявленным в железе очагом не наблюдалось (рис. 8).

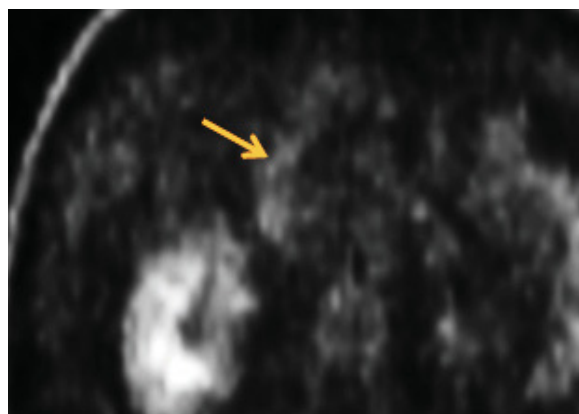
УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства через 18 мес: в головке ПЖ определяется зона пониженной эхогенности с нечеткими контурами размером 18,8 мм. При дуплексном сканировании кровотоков в этой зоне не лоцируется (рис. 9).



а



б



в

Рис. 8. Образование в головке поджелудочной железы (показано стрелками), ПЭТ-КТ с FDG: а – КТ, артериальная фаза; б – КТ, венозная фаза; в – ПЭТ с радиофармпрепаратом

Fig. 8. The formation in the head of the pancreas (shown by arrows), PET-CT with FDG: а – CT, arterial phase; б – CT, venous phase; в – PET with radiopharmaceutical

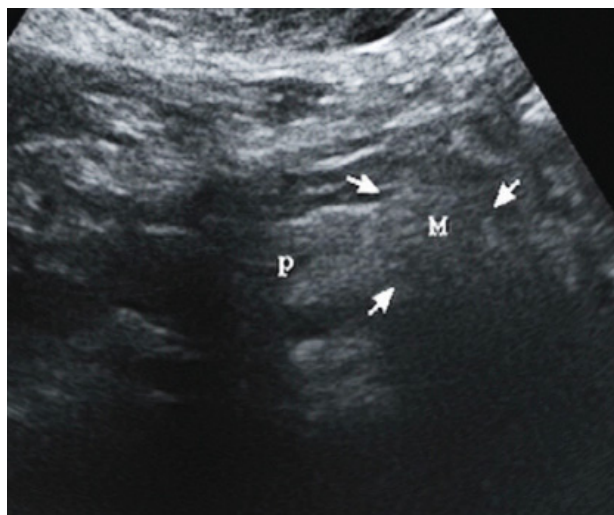
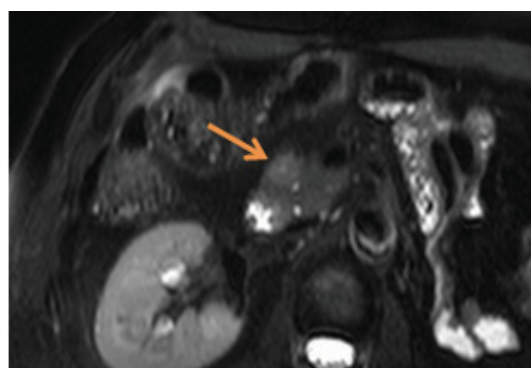


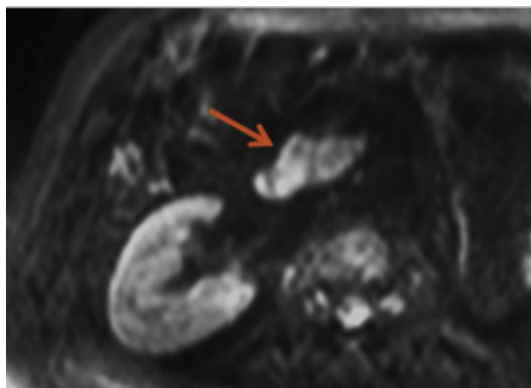
Рис. 9. УЗ-изображение поджелудочной железы (В-режим): Р – поджелудочная железа, М – метастаз (границы метастаза показаны стрелками)

Fig. 9. Ultrasound image of the pancreas (B-mode): Р – pancreas, М – metastasis (metastasis borders are shown by arrows)

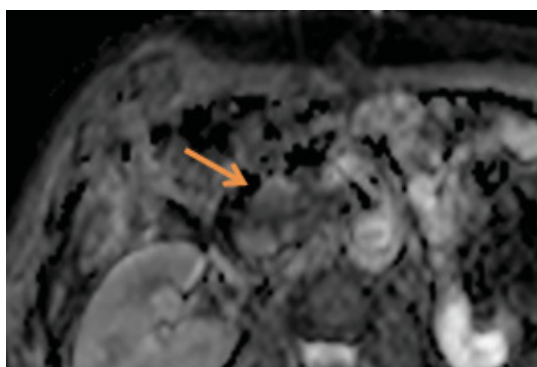
МРТ органов брюшной полости через 18 мес: в головке ПЖ определяется участок измененного сигнала размером 21 мм, с четкими контурами, умеренно ограничивающий диффузию по данным DWI, ИКД (значения на ИКД – 1,0–1,2 мм²/с), прилежащий к панкреатическому протоку. Других участков патологического сигнала в паренхиме железы не выявлено. Панкреатический проток не более 3 мм на всем протяжении (рис. 10).



а



б



в

Рис. 10. Зона криовоздействия на патологический очаг (показан стрелками) в головке поджелудочной железы. МР-изображения: а – T2 SPAIR, б – DWI, в = 600, в – ИКД
 Fig. 10. The zone of cryotherapy on the pathological focus (shown by arrows) in the head of the pancreas. MR images: а – T2 SPAIR, б – DWI, в = 600, в – calculated diffusion coefficient.

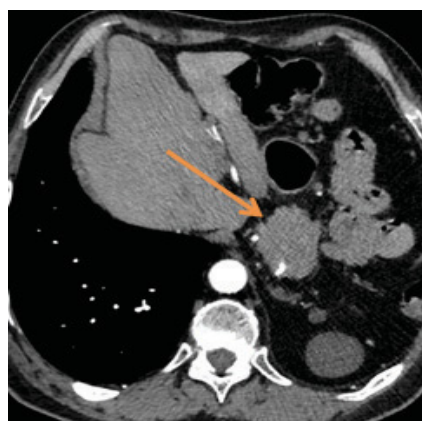
Таким образом, в течение 4–6 мес в образовании в головке ПЖ не было выявлено накопления контрастного вещества при КТ и РФП – при ПЭТ-КТ, через 16–18 мес отмечалось накопление контрастного вещества при КТ с контрастным усилением. При МРТ за период наблюдения было зарегистрировано повышение ИКД в образовании с 0,9 до 1,2 мм²/с. При УЗИ с дуплексным сканированием кровотоков в образовании не регистрировался. Увеличение размеров образования за весь период наблюдения не выявлено.

Клиническое наблюдение 3

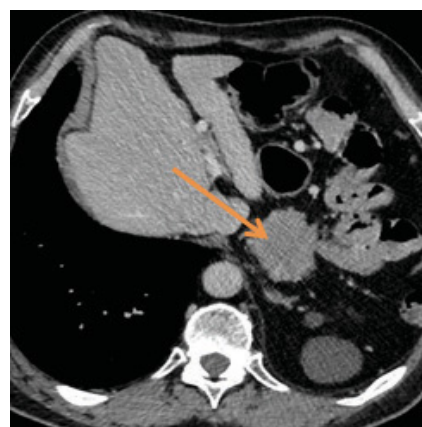
В феврале 2018 г. в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского обратился пациент, 58 лет, для планового обследования. Пациент предъявлял жалобы на умеренные боли в эпигастральной области. Из анамнеза известно, что в 2015 г. он был оперирован в объеме левосторонней пульмонэктомии по поводу новообразования корня левого легкого.

При обращении отмечались выраженные клинические проявления сердечно-легочной недостаточности. С учетом локализации очага, местной распространенности процесса и соматического состояния пациента, было принято решение о проведении криодеструкции образования ПЖ.

Компьютерная томография в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского в 2018 г.: в теле ПЖ определяется гиповаскулярное образование размером 50 мм, с бугристыми контурами, селезеночная вена и артерия проходят в структуре образования (рис. 11).



а



б

Рис. 11. Гиповаскулярное новообразование в теле поджелудочной железы (показано стрелками). КТ-томограммы с контрастным усилением: а – артериальная фаза, б – венозная фаза

Fig. 11. Hypovascular neoplasm in the body of pancreas (shown by arrows). CT scans with contrast enhancement: а – arterial phase, б – venous phase

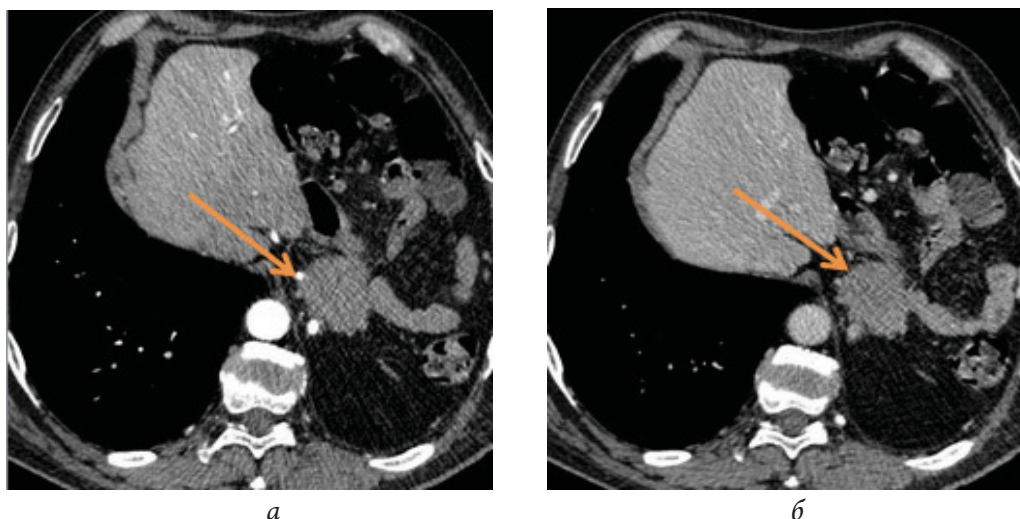


Рис. 12. Зона патологического очага (показан стрелками) через 3 мес после криовоздействия. КТ-томограммы с контрастным усилением: а – артериальная фаза, б – венозная фаза

Fig. 12. The area of the pathological focus (shown by arrows) 3 months after cryotherapy. CT scans with contrast enhancement: a – arterial phase, b – venous phase

Заключение: образование тела поджелудочной железы, дифференциальный диагноз следует проводить между первичной опухолью и метастазом.

Доступ: двухподреберная поперечная лапаротомия. При ревизии: в брюшной полости выпота не выявлено, брюшина гладкая, чистая, блестящая, без видимых патологических изменений. Печень визуально блестящая, нормальной окраски, плотно-эластической консистенции, визуально и пальпаторно без очаговых образований. Видимые петли тонкой и толстой кишок, желудок – без особенностей. Был выполнен вход в сальниковую сумку. В теле ПЖ визуально и пальпаторно определяется плотная бугристая округлая несмещающаяся опухоль размером до 6 × 5 см. Из опухоли тела железы взята биопсия, направлена на плановое гистологическое исследование.

С применением аппарата «КРИО-01» («Еламед», Россия) при помощи аппликатора диаметром 3 см была произведена криодеструкция опухоли тела ПЖ доступом через ее переднюю поверхность, из трех точек с экспозицией по 3 мин наконечниками диаметром 3 см (центр) и 2 см (на 14 и 19 часах).

Гистологическое исследование биопсийного материала: участки опухоли, имеющей строение, соответствующее плоскоклеточному раку с очагами ороговения.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 8-е сут после оперативного вмешательства, болевой синдром полностью купирован.

Осмотр через 3 мес: состояние больного стабильное, болевой синдром умеренный.

Контрольная КТ через 3 мес в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского: образование в поджелудочной железе не увеличилось в размере по сравнению с дооперационными данными, степень локальной распространенности прежняя (рис. 12).

При оценке иммунного статуса, как до операции, так и после, отмечено выраженное угнетение всех звеньев иммунитета.

Больной умер спустя 10 мес после вмешательства в связи с прогрессированием полиорганной недостаточности на фоне ракового процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Криохирургические технологии применяются в абдоминальной хирургии с начала 60-х гг. прошлого столетия [18, 20, 21]. Наиболее значимые работы по применению сверхнизких температур, как в эксперименте, так и в практике, появились в литературе с 1991 г. [12, 18, 21].

В 1991 г. российские исследователи [18] сообщили о возможности использования криохирургии в комбинации с лучевой терапией при местнораспространенном раке ПЖ [12].

В 2002 г. S.J. Kovach с соавт. провели первую фазу клинических испытаний применения криохирургии при раке поджелудочной железы. В исследовании участвовали 9 пациентов с нерезектабельными опухолями ПЖ, которым было проведено 10 сеансов криодеструкции под ультразвуковым контролем. Все вмешательства прошли без осложнений, с положительным клиническим эффектом [22].

Активно изучали принцип воздействия и ультраструктурные морфологические изменения

в опухолевой ткани N.N. Korpan и соавт. [13, 17, 23]. Так, N.N. Korpan уже к 2007 г. [23] описал в эксперименте структурные изменения после криодеструкции ткани ПЖ у экспериментальных животных (собак) и наблюдал зону криовоздействия в динамике. Криодеструкция тканей происходила при температуре -80 и -100 °C. Было доказано, что в первые часы после воздействия в зоне криодеструкции развивается отек, хорошо отграниченный морфологически от неизменной ткани. В тканях при криовоздействии происходит кристаллизация внутриклеточной и внеклеточной жидкости. Гиперосмолярная внеклеточная среда потенцировала выход внутриклеточных кристаллов воды во внеклеточное пространство с разрушением мембран клеток и денатурацией белка, что неизбежно приводило к некрозу и апоптозу клеток. В последующем в зоне криовоздействия развивается фиброз [23]. Стенки сосудов малого калибра также подвергались некрозу. Сосуды крупного калибра в эксперименте оказались более устойчивы к воздействию сверхнизких температур в виду наличия хорошо выраженной коллагеновой стромы, которая под воздействием сверхнизких температур не разрушается, и в дальнейшем стенка регенерирует, а также вследствие большего объема кровотока в просвете крупных сосудов [23].

По данным литературы, криодеструкция применяется при опухолях печени в рамках радикальных и паллиативных вмешательств, при местно распространенных первичных опухолях ПЖ [17, 19, 21, 22, 24].

Метастатическое поражение поджелудочной железы встречается значительно реже, чем первичные опухоли [1].

Применение криовоздействия при метастазах в ПЖ описано в единичных исследованиях. Так, L. Niu с соавт. в зависимости от метода лечения разделили 106 пациентов на четыре группы: криоиммунотерапия (31 больной), криотерапия (36), иммунотерапия (17) и химиотерапия (22 пациента). Общая выживаемость (ОВ) после диагностики метастатического рака ПЖ была оценена после 4-летнего наблюдения. Медиана ОВ была статистически значимо выше в группах пациентов, получавших криоиммунотерапию (13 мес) и криотерапии (7 мес), чем в группе химиотерапии (3,5 мес; в обоих случаях $p < 0,001$), при этом она оказалась статистически значимо выше в группе криоиммунотерапии, чем в криотерапии ($p < 0,05$) и группе иммунотерапии (5 мес; $p < 0,001$). Как в группе криоиммунотерапии, так и в группе криотерапии медианная ОВ была статистически значимо выше после множественных криоабляций, чем после однократной криоабляции ($p = 0,0048$ и $p = 0,041$ соответственно). На основании прове-

денного исследования авторы сделали вывод о том, что криоиммунотерапия значительно увеличивает ОВ при метастатическом раке ПЖ. Множественные сеансы криоабляции были связаны с лучшим прогнозом [14].

P. Jin с соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с первичным раком ПЖ и метастазами в этом органе. В исследование были включены 66 человек: с первичными опухолями ПЖ – 34 больных, с метастатическими опухолями – 32. У 32 представителей первой группы была верифицирована аденокарцинома, у одного пациента – серозная цистаденокарцинома, еще у одного – злокачественная инсулинома. Во второй группе у пациентов были верифицированы метастазы рака легкого, светлоклеточного рака почки, рака желудка, меланомы, рака ободочной кишки, рака эндометрия, лейомиосаркомы матки, холангиокарциномы, рака яичников, рака пищевода, лимфомы. У больных первой группы в 12 случаях была выполнена радикальная операция, в 3 случаях – криодеструкция опухоли ПЖ. Медиана выживаемости у пациентов после радикальных операций составила 23 мес (от 2 до 50 мес), у пациентов, которым выполнялась криодеструкция, – 12 мес (от 6 до 19 мес). Во второй группе 8 пациентам выполнены радикальные операции, 3 больным – криодеструкция опухоли. При анализе медианы выживаемости пациентов второй группы существенных различий результатов у лиц, которым была выполнена радикальная операция, и больных, которым выполнялась криодеструкция, не получено. Показатели выживаемости 1 год и 2 года для этих пациентов составили 38,1 и 16,6% соответственно [15].

При принятии решения об операбельности и объеме вмешательства по поводу метастазов в ПЖ необходимо учитывать следующие факторы: морфологическое строение первичной опухоли, число метастазов в железе, их локализацию в органе, наличие внепанкреатических метастазов, продолжительность временного интервала между удалением первичной опухоли и выявлением метастазов, состояние больного с позиции переносимости им резекции поджелудочной железы.

Таким образом, по мнению ряда авторов [14, 15, 19], применение криодеструкции при метастатическом поражении ПЖ оправдано.

Методика выполнения криогенной деструкции у всех больных независимо от места локализации опухоли в ПЖ существенных отличий не имеет и сводится к следующему. После послойного лапаротомного доступа, вскрытия салниковой сумки, освобождения передней поверхности новообразования, аппликатор криохирургической установки прикладывается таким обра-

зом, чтобы его охлаждающая поверхность плотно прилежала к органу. Размер криогенного аппликатора подбирается в зависимости от размера и формы опухоли с учетом предполагавшейся зоны деструкции. В течение 3–5 мин температура аппликатора снижается до заданной (обычно $-180...-187^{\circ}\text{C}$) и фиксируется в течение 1–3 мин. Затем аппликатор пассивно отогревается и отнимается от опухолевой ткани. Дальнейший отогрев зоны деструкции происходит естественным путем. Если объем оперативного вмешательства ограничивается криогенной деструкцией, то к месту деструкции подводится дренажная трубка, после чего брюшная полость ушивается послойно наглухо. Вмешательство производится под ультразвуковым контролем для того, чтобы добиться полного перекрытия зоной «ice-ball» патологического очага [19, 25].

В нашем исследовании в двух представленных клинических случаях у пациентов, которым была выполнена криодеструкция метастазов в ПЖ, регистрировалось стойкое уменьшение болевого синдрома на продолжительное время (более 1,5 лет), а у одного, с метастазом рака легкого, – на 4 мес.

В первом случае у пациента с метастазом меланомы в ПЖ за период наблюдения были выявлены стойкое уменьшение размеров метастаза более чем в 2 раза, отсутствие накопления РФП в очаге при ПЭТ-КТ. При МРТ рестрикции диффузии выявлено не было.

Во втором наблюдении у пациента с метастазом почечно-клеточного рака до 6 мес при КТ и ПЭТ с ФДГ не было выявлено патологическое накопление контрастного вещества и РФП в ранее выявленном очаге, вероятно, за счет снижения васкуляризации и формирования некроза, в дальнейшем фиброза в центральных отделах новообразования. Через 2,5 года при контрольной КТ было отмечено периферическое контрастное усиление, однако размеры метастаза не увеличились. При МРТ регистрировалось повышение значений измеряемого коэффициента диффузии в очаге за период наблюдения.

В третьем случае у пациента через 3 года после пневмонэктомии при плановом обследовании была обнаружена опухоль в теле поджелудочной железы. Дифференциальный диагноз проводился между первичной опухолью и вторичным поражением ПЖ. При биопсии был верифицирован метастаз плоскоклеточного рака легкого. При динамическом КТ-контроле после криодеструкции увеличения размеров образования, как и увеличения степени сосудистой инвазии не выявлено. Больной умер спустя 10 мес после вмешательства в связи с прогрессированием полиорганной недостаточности на фоне ракового процесса.

Иммунная система в очень ранние сроки отвечает на хирургическое, инфекционное и другие виды воздействия, обеспечивая возможность прогнозирования различных осложнений, обеспечивает обоснованное адресное применение различных препаратов, в том числе иммуномодуляторов, при повреждении различных мишеней, позволяет отслеживать эффективность терапии. Кроме того, известно, что процедура криодеструкции нередко вызывает активацию иммунной системы и противоопухолевого надзора [19]. Исходя из этого, можно прогнозировать целесообразность назначения химиотерапии и ее алгоритма или, напротив, воздержания от нее на определенном этапе процесса в зависимости от состояния иммунной системы больного. Имеется в виду также целесообразность использования комбинации химиотерапии и иммунотропных препаратов, повышающих противоопухолевую резистентность и способность элиминировать опухоли, уменьшить побочные токсические эффекты химиопрепаратов [13, 26].

Исследование показателей иммунного статуса у ряда больных раком ПЖ уже до криохирургического вмешательства выявило негативные изменения иммунной системы: 1) у 55% пациентов развитие оксидативного стресса фагоцитов в основном на уровне внутриклеточных АФК с повышением люминолзависимой хемилюминесценции в 2–4 раза от нормы; 2) дисбаланс иммунорегуляции с изменением индекса CD4/CD8 у 50% больных за счет снижения цитотоксических CD8^+ Т-лимфоцитов; 3) дефицит гуморального иммунного звена (IgM); 4) выраженная воспалительно-тканевая деструкция у 20% пациентов (увеличение относительного содержания CD56^+ моноцитов) [26].

После проведения криодеструкции были зарегистрированы изменения иммунной системы, проявляющиеся в основном в ее активации (рис. 13). Так, через сутки после криодеструкции у подавляющего большинства пациентов отмечалось преимущественное возрастание лейкоцитоза со сдвигом формулы крови влево, гранулоцитарных клеток с экспрессией аналогов рецепторов для ФНО и высокоаффинных рецепторов для IgG (CD64), что может отражать функциональную активацию фагоцитирующих фагоцитов. В течение 1–5-х сут послеоперационного периода у 55% пациентов наблюдалась воспалительно-тканевая деструкция. Следует отметить, что определенная роль в тканевом разрушении могла принадлежать активным кислородным радикалам, накапливающимся в результате усиленного оксидативного стресса фагоцитов.

У ряда пациентов к 7-м сут после вмешательства изменялся клеточный киллерный потенциал (цитотоксические Т-лимфоциты, НК-клетки)

(рис. 14), что предполагает активацию противоопухолевого иммунитета на уровне клеточной киллерной системы, а также усиление иммунорегуляции и синтеза цитокинов.

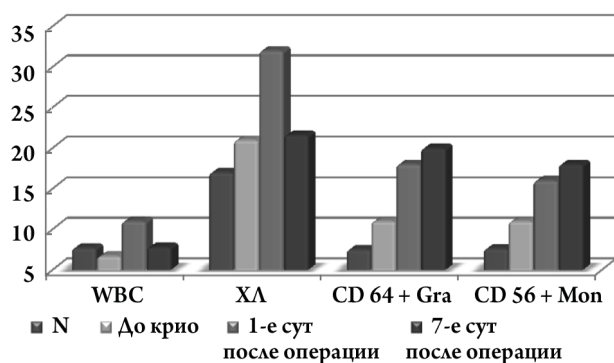


Рис. 13. Оценка фагоцитарного иммунного звена

Fig. 13. Evaluation of the phagocytic immune link

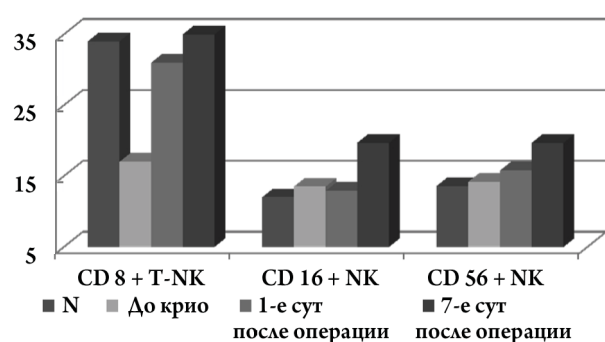


Рис. 14. Динамика клеточного иммунного звена и киллерной активности иммунных клеток

Fig. 14. The dynamics of the cellular immune link and killer activity of immune cells

Интересные, но пока неоднозначные данные получены при исследовании различных иммунных индексов, отражающих ключевые процессы в иммунной системе. Во-первых, оказалось, что в предоперационном периоде у 25% пациентов отмечался тяжелый воспалительный процесс с миграцией Т-лимфоцитов в пораженные очаги, причем на 1-е сут послеоперационного периода доля таких больных практически не изменилась, тогда как на 3-и – 5-е сут она выросла до 55%. Необходимо отметить, что у 20% пациентов подобный процесс отмечался на всем протяжении исследования (в предоперационном периоде и к моменту выписки), в то время как у 35% больных он регистрировался на протяжении 3–10 сут после операции. Лишь у 5% участников исследования наблюдалось уменьшение проявлений воспалительного процесса и восстановление миграционной активности Т-лимфоцитов. Во-вторых, как и в первом случае, у 25% пациентов в дооперационном периоде отмечались признаки начинающегося истощения иммунной системы и подавления ее функциональной активности, кото-

рые сохранились на протяжении всего срока послеоперационного периода до выписки на том же уровне, в то время как у 25% они впервые возникли после оперативного вмешательства и сохранились до конца исследования. Истощение иммунной системы и подавление ее функциональной активности отмечены к концу исследования у 15% больных [27].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о разноплановых изменениях иммунного статуса при проведении криодеструкции злокачественных опухолей ПЖ. Состояние иммунного статуса до криодеструкции нередко являлось определяющим для дальнейшего развития нарушений после операции или, наоборот, более быстрого восстановления иммунной системы, что демонстрирует ряд клинических примеров.

Наиболее показательным с точки зрения стимуляции иммунного статуса является приведенный клинический пример лечения метастаза рака почки в ПЖ.

Важным в обследовании подобных больных является проведение дифференциального диагноза с первичной опухолью поджелудочной железы, поскольку лечебная тактика может существенно отличаться. Трудно решить вопрос о выборе правильной тактики лечения больных с данными нозологическими формами по причине их чрезвычайной редкости. Прогноз жизни больных определяется гистогенезом первичной опухоли и распространенностью онкологического процесса. Как клиницистам, так и патоморфологам необходимо знать о таком редком варианте метастазирования опухоли. Это позволяет более точно установить правильный диагноз и улучшить результаты лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичное поражение поджелудочной железы – редко встречающееся онкологическое поражение. При выявлении очаговых изменений в ПЖ и установке предварительного диагноза необходимо учитывать анамнез, так как метастатическое поражение этого органа может встречаться в отдаленные сроки после выявления первичной опухоли. Наиболее часто в поджелудочной железе встречаются метастазы почечно-клеточного рака. Единственным радикальным методом лечения при метастазах в ПЖ является оперативное вмешательство. В ситуациях, когда выполнение радикального оперативного вмешательства невозможно либо риск операции превышает разумные пределы вследствие распространенности процесса или тяжелого состояния пациента, оправдано применение метода криодеструкции вторичной опухоли.

Результаты криодеструкции метастатических очагов в ПЖ, дополненной соответствующей химиотерапией, могут быть сопоставимы с таковыми при радикальных оперативных вмешательствах.

Мультидисциплинарный подход к лечению является ключевым при ведении таких пациентов. Сама по себе локальная деструкция не влияет на течение онкологического процесса, и появление новых вторичных очагов не должно быть критерием эффективности вмешательства. Неудовлетворительные показатели выживаемости есть не проявление недостаточной эффективности криодеструкции, а общее состояние проблемы ракового поражения ПЖ. Криодеструкция при раке поджелудочной железы у нерезекта-

бельных больных является вмешательством, в значительной степени улучшающим качество жизни онкологических пациентов, в первую очередь, за счет снижения болевого синдрома. В связи с улучшением качества жизни на фоне соответствующей адъювантной химиотерапии отмечается и некоторое улучшение показателей выживаемости.

При применении криовоздействия, кроме гибели клеток тканей происходит максимальная активизация всей системы саморегуляции организма – иммунной системы, обменно-эндокринных и нейро-психических сфер, стимуляция функционального резерва. Данной направление является перспективным с точки зрения развития медицинской науки в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Adsay N.V., Andea A., Basturk O., Kilinc N., Nassar H., Cheng J.D. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Archiv*. 2004; 444(6): 527-535 DOI 10.1007/s00428-004-0987-3.
2. Yoon W.J., Ryu J.K., Kim Y.T., Yoon Y.B., Kim S.W., Kim W.H. Clinical features of metastatic tumors of the pancreas in Korea: a single-center study. *Gut and liver*. 2011; 5(1): 61. DOI: 10.5009/gnl.2011.5.1.61.
3. Faure J.P., Tuech J.J., Richer J.P., Pessaux P., Arnaud J.P., Carretier M. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: presentation, treatment and survival. *The Journal of urology*. 2001; 165(1): 20-22. DOI: 10.1097/00005392-200101000-00005.
4. Falk G.A., El-Hayek K., Morris-Stiff G., Tuthill R.J., Winans C.G. Adenoid cystic carcinoma of the base of the tongue: late metastasis to the pancreas. *International journal of surgery case reports*. 2011; 2(1): 1-3. DOI: 10.1016/j.ijscr.2010.08.003.
5. Gómez J.A., Sánchez Á.A., Cecilia D.M., Nieto R.D., de la Rúa J.R., Martínez A.V., Febres E.L., Ruiz J.P., Peña S.R. Uterine leiomyosarcoma metastasis to the pancreas: report of a case and review of the literature. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2012; 43(2): 361-363. DOI: 10.1007/s12029-010-9172-x.
6. Shi L., Guo Z., Wu X. Primary pulmonary primitive neuroectodermal tumor metastasis to the pancreas: a rare case with seven-year follow-up. *Diagnostic pathology*. 2013; 8(1): 64-70. DOI: 10.1186/1746-1596-8-51.
7. Kopke Túlio M.A.C.B., Horta M.S.F., Bispo M.C.S., Bana E, Costa T.S.N., Chagas C.M.D.B.R. Pancreatic Metastases as the Initial Manifestation of a Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *Pancreas*. 2018; 47(2): e4-e5. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000979.
8. Кубышкин В.А., Вишневыский В.А. Рак поджелудочной железы. М.: Медпрактика-М, 2003:386 с. [Kubyshkin V.A., Vishnevskiy V.A. *Rak podzheludochnoy zhelezy* [Pancreas cancer.]. Moscow: Medpraktika-M, 2003:386 p. (in Russ.).]
9. Goldberg S.N. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound*. 2001; 13: 129–147.
10. Carrafiello G., Laganà D., Recalini C., Dionigi G., Boni L., Bacuzzi A., Fugazzola C. Radiofrequency ablation of a pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: case report. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2008 Feb; 18(1): 64-66. DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181592a13.
11. Crinò S.F., D'Onofrio M., Bernardoni L., Frulloni L., Iannelli M., Malleo G., Paiella S., Larghi A., Gabbriellini A. EUS-guided Radiofrequency Ablation (EUS-RFA) of Solid Pancreatic Neoplasm Using an 18-gauge Needle Electrode: Feasibility, Safety, and Technical Success. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018 Mar; 27(1): 67-72. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.271.eus.
12. Patiutko Yu.I., Barkanov A.I., Kholikov T.K., Lagoshnyĭ A.T., Li L.I., Samoilenko V.M., Afrikan M.N., Savel'eva E.V. The combined treatment of locally disseminated pancreatic cancer using cryosurgery. *Vopr Onkol*. 1991; 37: 695-700.
13. Xu K.C., Korpan N.N., Niu L.Z. *Modern cryosurgery for cancer*. «World Scientific». 2012:903 p.
14. Niu L., Chen J., He T.L., Liao M., Yuan Y., Zeng J., Li J., Zuo J., Xu K. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreas*. 2013 Oct; 42(7): 1143-1149. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182965dde.
15. Jin P., Ji X., Ren H., Tang Y., Hao J. Resection or cryosurgery relates with pancreatic tumor type: Primary pancreatic cancer with previous non-pancreatic cancer or secondary metastatic cancer within the pancreas. *Pancreatology*. 2014; 14(1): 64-70.

16. Ханевич М.Д., Манихас Г.М. *Криохирurgia рака поджелудочной железы*. СПб.: Аграф+, 2011:226 с. [Khanevich M.D., Manikhas G.M. *Kriokhirurgiya raka podzheludchnoy zhelezy* [Pancreatic cancer cryosurgery]. St. Petersburg: Agraf + Publ. 2011. 226 s. (in Russ.)].
17. Korpan N.N. *Basics of cryosurgery*. Shringger-Verlag. Wien, New York. 2001:325 p.
18. Альперович Б.И., Парамонова П.М., Мерзликин Н.В. Криохирurgia печени и поджелудочной железы. Томск, 1985:125 с. [Alperovich B.I., Paramonova P.M., Merzlikin N.V. *Kriokhirurgiya pecheni i podzheludchnoy zhelezy* [Cryosurgery of the liver and pancreas]. Tomsk, 1985:125 p. (in Russ.)].
19. Ревишвили А.Ш., Чжао А.В., Ионкин Д.А. (ред.) *Криохирurgia*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019:376 с. [Revishvili A.Sh., Chzhao A.V., Ionkin D.A. (eds.) *Kriokhirurgiya* [Revishvili A.Sh., Zhao A.V., Ionkin D.A. (eds.) Cryosurgery]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019:376 p. (in Russ.)].
20. Stucke K., Kachlert F. Morphological studies on cryogenic surgery of the liver. *Acta Hepatosplenol.* 1970; 17(6): 416-422.
21. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В., Комкова Т.Б. *Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с. [Alperovich B.I., Merzlikin N.V., Komkova T.B. *Kriokhirurgicheskiye operatsii pri zabolevaniyakh pecheni i podzheludchnoy zhelezya* [Cryosurgical operations for diseases of the liver and pancreas]. Moscow: GEOTAR-Media, 2015:240 p. (in Russ.)].
22. Kovach S.J., Hendrickson R.J., Cappadona C.R., Schmidt C.M., Groen K., Koniaris L.G., Sitzmann J.V. Cryoablation of unresectable pancreatic cancer. *Surgery*. 2002;131(4):463-464.
23. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol Cancer Res Treat.* 2007;6:59-67.
24. Yu H.B., Ge C.L., Huang Z.H., Wang H., Liu Z.Y., Zhang J.R. Effect of targeted argon-helium cryoablation on the portal region in canine livers. *Journal of Southern Medical University*, 2009;29(3):538-540.
25. Ветшев П.С., Чжао А.В., Ионкин Д.А. и др. Применение миниинвазивных технологий для абляции злокачественных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(3):87-98 [Vetshev P.S., Chzhao A.V., Ionkin D.A. et al. *Primeneniye miniinvazivnyh tehnologiy dlya abyatsii zlokachestvennyh opukholey podzheludchnoy zhelezy* [Minimally invasive technologies for ablation of pancreatic malignancies]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of HPB Surgery*. 2019;24(3):87-98 (In Russ.)]. DOI: 10/16931/1995-54/20m19387-98 <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019387-98>
26. Чжао А.В., Земсков В.М., Козлова М.Н. и др. Мониторинг иммунного статуса при криодеструкции злокачественных опухолей поджелудочной железы. *Высокотехнологическая медицина*. 2017;(4):5-11 [Chzhao A.V., Zemskov V.M., Kozlova M.N. et al. *Monitoring immunnogo statusa pri kriodestrukcii zlokachestvennyh opukholey podzheludchnoy zhelezy* [Monitoring of the immune status during cryodestruction of malignant tumors pancreas]. *Vysokotekhnologicheskaya medicina*. 2017;(4):5-11 (In Russ.)].
27. Zemskov V.M., Pronko K.N., Ionkin D.A., Chzhao A.V. et al. Immune status of pancreatic cancer patients receiving cryosurgery. *Medical Sciences*. 2019.7.73; 12 p. Doi:10.3390/medsci7060073.

Поступила в редакцию 14.01.2020, утверждена к печати 06.02.2020
Received 14.01.2020, accepted for publication 06.02.2020

Сведения об авторах:

Ионкин Дмитрий Анатольевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (г. Москва).

E-mail: DA.Ionkin@gmail.com

Степанова Юлия Александровна, д-р мед. наук, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (г. Москва).

Гальчина Юлия Сергеевна, аспирант по специальности «лучевая диагностика и лучевая терапия» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (г. Москва).

Карельская Наталья Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения рентгенологических и магнитно-резонансных методов исследования с кабинетом УЗ-диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (г. Москва).

Кармазановский Григорий Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (г. Москва).

Чжао Алексей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по связям с регионами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (г. Москва).

Information about authors:

Dmitriy A. Ionkin, Cand. Med. sci., Senior Researcher of the Liver and Pancreas Surgery Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

E-mail: DA.Ionkin@gmail.com

Yulia A. Stepanova, Dr. Med. sci., Scientific Secretary, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Yulia S. Galchina, graduate student in the specialty “Radiology Diagnostics and Radiation Therapy”, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Natalya A. Karelskaya, Cand. Med. sci., Senior Researcher of X-ray and Magnetic Resonance Studies Department with ultrasound, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Grigory G. Karmazanovsky, Dr. Med. sci., Professor, Corresponding member of the RAS, Head of Radiology Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Aleksey V. Chzhao, Dr. Med. sci., Professor, Deputy Director for Regional Relations of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia.