

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ДОБУШ РОМАН ДАНИЛОВИЧ**

**УДК 616.37–006.6–089:615.832.9**

**ДИСЕРТАЦІЯ  
ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ  
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З ЗАСТОСУВАННЯМ КРІОТЕХНОЛОГІЙ**

14.01.03 – хірургія  
медичні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



Р. Д. Добуш

Науковий керівник:

Дронов Олексій Іванович, доктор медичних наук, професор

Київ 2019

## АНОТАЦІЯ

**Добуш Р. Д. Хірургічне лікування хворих із пухлинними ураженнями підшлункової залози з застосуванням кріотехнологій.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія» (22-Медицина). – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2019.

Дисертацію присвячено покращенню результатів комплексного лікування хворих на пухлинні ураження підшлункової залози шляхом розробки та впровадження кріохірургічного лікування.

В основу роботи покладено аналіз клінічного матеріалу результатів лікування 93 хворих на рак підшлункової залози (РПЗ). Робота складалась з трьох основних етапів.

Хворих було розділено на дві групи: група I (основна) – 48 хворих на РПЗ, яким виконувалися оперативні втручання з використанням кріоабляційної методики. Група II (порівняльна) – 45 хворих на РПЗ, яким виконувалися оперативні втручання без використання кріоабляційної методики. Кожна з груп була розділена на дві підгрупи. Пацієнти I групи розділені на підгрупу Ia та Ib, Ia – 23 хворих на РПЗ з нерезектабельними пухлинами (T4N1M0-1), яким виконувалась кріоабляція пухлини ПЗ (тіла, хвоста, тотальне ураження) як самостійний метод та в комбінації з шунтуючими операціями; Ib – 25 хворих на РПЗ (T3-4N0-1M0-1), яким виконані паліативні хірургічні втручання, R-2 резекції в комбінації з кріоабляцією. Пацієнти II групи розділені на підгрупу IIa та IIб, IIa – 21 хворих на РПЗ з нерезектабельними пухлинами (T4N1M0-1), яким виконана експлоративна лапаротомія або симптоматичні операції без використання кріоабляційної методики; IIб – 24 хворих на РПЗ (T3-4N0-1M0-1),

яким виконані паліативні оперативні втручання, R1-2 резекції без використання кріоабляційної методики. Паліативні резекції носили вимушений циторедуктивний характер, оскільки проводились за життєвими показами у пацієнтів з ускладненнями пухлинного процесу (розпад пухлини з шлунково-кишковою кровотечею тощо), на фоні важкого загального стану, що не дозволяло розширити радикальність оперативного втручання. Групи дослідження статистично не відрізнялись за віковими, гендерними показниками, характером основної та супутньої патології, що дозволило проводити порівняльний аналіз результатів лікування між групами. Порівняльний аналіз хворих проводився між підгрупами Ia з IIa та Ib з IIb.

На першому етапі було проведене експериментальне дослідження основною метою якого було вивчення патоморфозу тканини підшлункової залози (ПЗ) після кріоабляції в різні терміни післяопераційного періоду. Матеріалом нашого дослідження служили зразки тканини ПЗ білих статевозрілих щурів. Тварин наркотизували тіопенталом натрію. Кріоабляцію ПЗ виконували рідким азотом  $-180^{\circ}\text{C}$  з експозицією 4–5 хв. Дослідження проводили на 2 добу, а також 1, 2 і 3 тижні після постановки експерименту. Доведено, що вплив кріогенних температур на незмінену тканину ПЗ викликає розвиток гострого панкреатиту. В подальшому це стало основою в розробці нових оперативних втручань, спрямованих на профілактику післяопераційного панкреатиту після кріоабляції пухлин ПЗ.

Другий етап роботи мав за мету розробки формули часу кріодії на пухлину ПЗ в залежності від локалізації. Вдосконалення відомих та розробку нових оперативних втручань.

Так, виходячи із формули, що «...розміри зони заморожування і зв'язаної з нею зони некрозу визначаються підведеною «дозою холоду» ( $Dz$ ), яка пропорційна добутку площі контакту інструменту з тканиною ( $Sk$ ), температури ( $Tk$ ) і часу кріодії ( $tk$ )...», визначене наступне співвідношення:

$$Dz = (t, tk).$$

Після переформатування вищенаведеної формули, відносно показника  $(tk)$ , було отримано співвідношення:

$$tk = (k, Sk).$$

Були здійснені розрахунки часу кріодії, які показали наступне, що час ефективної кріодії на злоякісні пухлини ПЗ в ділянці тіла та хвоста становить – 7 хв. В ділянці головки ПЗ, що зумовлено більш інтенсивним кровопостачанням – 10 хв.

Необхідність зазначеної розробки зумовлено тим, що отримані в результаті розрахунки надали додаткову інформацію для виявлення змістовних факторів та оцінки їх впливу на показник часу кріодії та подальшого використання в практиці.

Розроблені нові та вдосконалені відомі оперативні втручання з використанням кріоабляційної методики, що були спрямовані на профілактику післяопераційного панкреатиту після кріоабляції пухлин ПЗ, зниження дисемінації пухлинних клітин та розширення радикальності оперативного втручання.

На третьому етапі роботи, ґрунтуючись на даних, отриманих на попередніх етапах дослідження, було розроблено та застосовано на практиці лікувальний алгоритм при РПЗ, встановлено показання та протипоказання до застосування кріохірургічної методики у хворих з пухлинними ураженнями ПЗ, визначено характер морфологічних змін в пухлині ПЗ, яка підлягала кріоабляції. Критеріями клінічної успішності хірургічного лікування пухлинних уражень ПЗ вважались: якість життя та виживаність.

Післяопераційна летальність в підгрупі Іа склала 8,6 % (померло 2 хворих), в підгрупі Іа – 4,7 % (помер 1 хворий) ( $p=0,37$ ), підгрупі Іб – 20,0 % (померло 5 хворих), підгрупі Іб – 25,0 % (померло 6 хворих) ( $p=0,675$ ). Загальна летальність 15 % (14 хворих). Частота ускладнень з приводу яких були

виконані повторні операції у хворих підгрупи Ia склали 21,7 % (5 ускладнень із 23 хворих), у хворих підгрупи Ib – 56,0 % (14 ускладнень із 25 хворих), у хворих підгрупи IIb – 29,1 % (7 ускладнень із 24 хворих) ( $p=0,058$ ).

Досліджено препарати пухлини ПЗ у хворих підгрупи Ia на нерезектабельний РПЗ, де була виконана її кріоабляція ( $n=8$ , аутопсійні випадки чи пацієнти, яким виконана релапаротомія з приводу післяопераційних ускладнень), в термін 10 діб – 8 міс після операції. При визначенні характеру морфологічних змін пухлини ПЗ, яка підлягала кріоабляції, було виявлено суттєве зниження життєздатності пухлинних клітин, розвиток на ранніх термінах дисциркуляторно-некротичних, а потім – склероатрофічних процесів екзокринної паренхіми при збереженні ділянок ендокринної паренхіми, що попереджує розвиток важких метаболічних порушень в післяопераційному періоді. При оцінці виявлених морфологічних змін встановлено, що кріоабляція призводить до розвитку асептичного некрозу пухлини, та, при лізисі і абсорбції некротичних мас, – розвитку процесів фіброзу та склерозу ПЗ.

Хірургічне втручання в об'ємі ПДР з кріоабляцією кукси ПЗ було виконано у 9(36 %) хворих підгрупи Ib. Вкрай важливим є експрес-морфологічна верифікація пухлинного процесу в куксі ПЗ. При проведенні кріоабляції неураженої пухлиною тканини ПЗ спостерігали розвиток важкого некротичного панкреатиту кукси (2 випадки у хворих підгрупи Ib з дрібними осередками пухлини) з арозивними кровотечами, та летальними наслідками.

Рівень больового синдрому згідно VAS в підгрупі Ia через 2 тижні після операції складав 2.4, аналогічний показник залишався через 4, 8 та 12 тижнів після операції. Рівень больового синдрому згідно VAS в підгрупі IIa через 2 тижні після операції складав 5.2, аналогічний показник залишався через 4 тижні, збільшуючись через 8 та 12 тижнів після операції (6,7).

МРТ та КТ, виконані через 3 міс. після операції в підгрупі Ia, у всіх пацієнтів показали некроз пухлини різного ступеню. Повної відповіді пухлини в підгрупі Ia, відповідно критеріям RECIST, не спостерігалась в жодного

пацієнта, частковий – у 47,6 % (10/21), стабілізація процесу – 38,1 % (8/21), прогресія пухлини – 14,3 % (3/21). В підгрупі Па ці показники склали 0 % (0/20), 20 % (4/20), 35 % (7/20), 45 % (9/20) ( $p=0,031$ ).

Середній термін спостереження за хворими підгрупи Ia та Па склав 16 міс. (4–42 міс.), медіана виживаності в підгрупі Па – 9,7 міс., в Ia – 16 міс. В підгрупі Ia 1-, 2- та 3- річна виживаність склала 74 %, 47 % та 13 %. В підгрупі Па 1-, 2- та 3- річна виживаність склала 38 %, 9,5 % та 0 % відповідно ( $p=0,001$ ). Фактори, які негативно впливають на виживаність, є наявність метастазів в печінку, асцит, ранні післяопераційні ускладнення. Показники якості життя за SF-36 як по фізичним, так і психологічним доменам, були суттєво вищі у хворих підгрупи Ia, що в першу чергу пов'язано зі зменшенням больового синдрому. В підгрупі Па всі пацієнти відмічали прогресуюче зниження якості життя за усіма модулями, у той час як хворі підгрупи Ia визначали позитивні “помірні зміни” в загальному стані здоров'я на 8 та 12 тижні спостереження.

Оцінені віддалені результати резекції ПЗ з втручанням на магістральних судинах. Нами спостерігалася висока післяопераційна летальність при виконанні операцій в об'ємі проксимальної резекції ПЗ з резекцією та протезуванням ворітної вени та/чи верхньої брижової вени (підгрупа Пб – 3/9 (33 %)). Несприятливими є і віддалені результати проведених операцій, що полягали у відсутності/суттєвому зниженні кровотоку через протез на 8–14 місяць після операції – 3/6 (50 %) в підгрупі Пб. У всіх оперованих хворих були наявні ознаки портальної гіпертензії та транзиторного асциту. Враховуючи такі наслідки судинних резекцій, для покращення віддалених результатів лікування хворих, а також з метою збільшення радикальності оперативного втручання, нами був розроблений та впроваджений в клінічну практику метод кріоабляції стінки судини, ураженою пухлиною (22 хворих підгрупи Ib, летальність склала 9 %, померло 2 хворих).

Вдосконалення хірургічних технологій із застосуванням кріоабляції резидуальної пухлини магістральних судин при проведенні паліативних

резекцій підшлункової залози дозволило знизити післяопераційну летальність до 9 %, в порівнянні з резекцією і протезуванням судин, де летальність склала 33 % ( $p=0,016$ ). Визначено, що протипоказанням до виконання кріоабляції є повне проростання судинної стінки пухлиною, оскільки це суттєво збільшує ризик арозивних кровотеч в післяопераційному періоді.

1-, 3-, 5- річна виживаність в підгрупі Іб склала 76 %, 48 %, і 16 %, медіана виживаності 29 міс., а в підгрупі Іб – 66,7 %, 37,6 % і 12,5 %, медіана виживаності 22 міс., відповідно ( $p=0,022$ ). Якість життя в підгрупі Іб та Іб, були однаковими, а після розширених операцій нижчими, що пояснюється більшою кількістю післяопераційних ускладнень.

Таким чином, застосування розроблених алгоритмів кріохірургічного лікування хворих з пухлинними ураженнями підшлункової залози показало їх клінічну ефективність.

**Ключові слова:** рак підшлункової залози, кріоабляція пухлин підшлункової залози.

## ANNOTATION

**R. Dobush Surgical treatment of patients with pancreatic lesions using cryotechnologies.** – Qualified scientific paperwork on manuscript rights.

Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences by specialty 14.01.03 «Surgery». – National medical university named after O. Bogomolets, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of healthcare of Ukraine, Kyiv, 2019.

Thesis is dedicated to improvement of the results of complex treatment of patients with pancreatic lesions using cryotechnologies.

Thesis is based on analysis of treatment results 93 patients with pancreatic lesions. Paperwork consists of three main stages.

Patients were divided on two groups: group I (main) – 48 patients with pancreatic tumors who were treated with surgery combined with cryoablative

methods. Group II (control) – 45 patients with pancreatic tumors who were treated with surgery only. Each group was divided on two subgroups. Group I was divided on subgroups Ia and Ib. Ia – 23 patients with nonresectable pancreatic tumors (T4N1M0-1), who were treated by cryoablation of pancreatic tumor (body, tail, total damage) as independent method and in a combination with bypass surgery; Ib – 25 patients with pancreatic tumors (T3-4N0-1M0-1), who were treated with palliative surgical methods. R-2 resections with cryoablation. Group II was divided on subgroups IIa and IIb. IIa – 21 patients with nonresectable pancreatic tumors (T4N1M0-1), who underwent either explorative laparotomy or symptomatic operations without cryoablation; IIb – 24 patients with pancreatic tumors (T3-4N0-1M0-1), who were treated with palliative surgical methods. R1-2 resections without cryoablation. Palliative surgical methods were used in a reason cytoreductive necessity for the treatment of life-threatening conditions in patients with complications of tumors (Eg.; tumor destruction with digestive hemorrhage etc.), behind bad general condition which not allowed to perform a radical operation. Experimental groups were statistically equal by age, gender, character of the main disease and comorbidities which allowed to perform a comparative analysis of the treatment results of these groups. Comparative analysis was made between groups Ia and IIa; Ib and IIb.

The first stage included experimental study with the aim to learn pancreatic tissues' pathomorphosis after cryoablation at the different terms after the procedure. Study material – samples of mature rats' pancreatic tissues. Animals were narcotized with thiopental sodium. Cryoablation of the pancreas was performed by liquid nitrogen – 180°C with 4 – 5 min exposure. Investigation was performed on the second day and 1, 2 and 3 weeks after the experiment. It was proved that cryogenic temperature influence on healthy pancreatic tissue with a pancreatitis development. Afterword this thesis became a basis on new surgical interventions, the aim of which was a prevention of the postoperative pancreatitis development after cryoablation of the pancreatic tumors.



The second stage's aim was to develop a cryoinfluence time formula according to pancreatic tumor localization and to improve of well-known and development of new surgical interventions. According to formula "...freezing zone size in association with necrotic zone are established by "coldness doze" ( $Dz$ ), which is proportional to product of instrument's surface contact area with the tissue ( $Sk$ ), temperature ( $Tk$ ) and time of the cryo-exposure ( $tk$ )...», next correlation was estimated:

$$Dz = \quad \zeta, tk).$$

After math reformation comparing to  $tk$ -exponent, new correlation was found:

$$tk = \quad \tau k, Sk).$$

Calculations of pancreatic tumors cryoinfluence time were done. At the pancreatic body and tail cryoinfluence time is 7 min. At the pancreatic head area cryoablation time has to be prolonged till 10 min, because of rich blood supply.

This work is necessary and important, because it gave us an additional information for important factors detection and estimation its influence on cryo-action time and following practical usage.

Improving of well-known and development of new surgical interventions with the usage of cryoablative methods were done. These were directed to prevent postoperative pancreatitis after cryoablation, to decrease of tumor cells dissemination and to extend surgical radicality.

On third stage, new diagnostics and treatment algorithm has been developed and implemented to practice in treatment of pancreatic tumors based on data, received on earlier stages. Indications and contraindications for cryoablation usage were established. Morphological changes of cryoablated tumor tissue were designated. Clinical success of the surgical treatment criterias' were: quality of life and survival.

Postoperative mortality in group Ia 8,6% (2 patients), group IIa – 4,7 % (1 patient) ( $p=0,37$ ), group Ib – 20,0 % (5 patients) and group IIb – 25,0 % (6 patients) ( $p=0,675$ ). Overall mortality 15 % (14 patients). Complication frequency rate which lead to secondary surgical intervention in group Ia was 21,7 % (5

complications from 23 patients), in group IIa – 56,0 % (14 complications from 25 patients), in group IIb – 29,1 % (7 complications from 24 patients) ( $p=0,058$ ).

Samples of cryoablated pancreatic tumors of group Ia patients with nonresectable pancreatic cancer were studied ( $n=8$ , autopsy cases or patients whom underwent relaparotomy because of postoperative complications) after 10 days – 8 months after the operation. While studying pancreatic tumors' pathomorphosis after the cryoablation significant decrease of tumor cells vitality was detected, early-termed discirculatory-necrotic changes and sclerotic-atrophic changes of the exocrine parenchyma with the preservation of the endocrine parenchyma which prevent severe metabolic disorders development in postoperative period. It was established that cryoablation leads to aseptic tumor necrosis development and after lysis and absorption of the necrotic tissue – to fibrosis and sclerosis of the pancreas.

PDR with cryoablation of the pancreatic stump was performed in 9 (36 %) patients of the group Ib. Extremely important is express morphological verification of the tumor process in pancreatic stump. During cryoablation of the healthy pancreatic tissue we observed cases with severe pancreonecrosis (2 patients from the main group C with focal lesions), arrosive hemorrhages and lethal outcomes.

Pain grade was 2,4 after 2 weeks in group Ia and it remained the same after 4, 8 and 12 weeks (due to VAS). In group IIa pain grade was 5,2 in 2 and 4 weeks, then it has increased to 6,7 in 8 and 12 weeks.

After 3 months of postoperative period in patients of the group Ia CT and MRI were performed, which has shown tumors' necrosis with different stages. Due to RECIST criteria there was no complete answer in at least in one patient, partial answer in 47,6 % (10/21), process stabilization – 38,1 % (8/21), tumor progression – 14,3 % (3/21). In control group IIa those were: 0 % (0/20), 20 % (4/20), 35 % (7/20), 45 % (9/20) ( $p=0,031$ ).

Average observance term – 16 months (4-42 months), median survival in group IIa – 9,7 months, in group Ia – 16 months. In group IIa 1-, 2-, and 3- year survival was 38 %, 9,5 % and 0 % respectively ( $p=0,001$ ). Factors with negative influence on

survival are: liver metastases, ascites, early postoperative complications. Quality of life results (due to SF-36) according to physical and psychological domains were significantly higher in group Ia which related to decrease of pain first of all. All patients of the group IIa noted progressive decrease of the quality of life in all its fields. At the same time patients of group Ia noted positive “moderate changes” in general condition at the 8<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> weeks.

Long-term results after extended pancreatic resection (with intervention on great vessels) were evaluated. We observed high postoperative mortality after proximal pancreatic resection with resection and prosthetic repair of the portal vein and/or upper mesenteric vein (group IIb – 3/9 (33 %)). There was an unfavorable long-term result after surgical intervention which included absence/considerable reduction of the blood flow through the graft in a term of 8 – 14 months after the surgery – 3/6 (50 %) in group IIb. Every operated patient had portal hypertension signs and transient ascites. Considering those outcomes after the vascular resections, with the aim to improve long-term treatment results and to increase the surgical resectability of the tumor we have developed and implemented to our clinical practice the method of cryoablation of the invaded vascular wall (22 patients of group Ib, mortality – 9 % (2 patients)).

Improvement of the surgical technologies with cryoablation of the residual tumors of great vessels during palliative resections of the pancreatic tumors allowed us to reduce postoperative mortality to 9 % comparing to palliative surgeries with resection and prosthetic repair with mortality rate 33% ( $p=0,016$ ). It was established that complete invasion of the vessel wall is a contraindication to cryoablation because it significantly increases the arrosive hemorrhage’s risk in postoperative period.

1-, 2- and 3- year survival rate in group Ib were 76, 48, i 16 % median survival was 29 months, and in group IIb 1-, 2- and 3- year survival rate – 66,7, 37,6 i 12,5 % respectively and median survival was 22 months ( $p=0,022$ ). Quality of life in group Ib and IIb were equal and lower after the extended surgeries which can be explained by the higher number of the postoperative complication.

In summary, the usage of developed cryosurgical treatment algorithms of patients with pancreatic tumors has shown its clinical effectiveness.

**Key words:** pancreatic tumors, pancreatic cancer, cryodestruction of the pancreatic tumors.

### Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Дронов А. И. Исторические аспекты физиологии оперированной поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, А. И. Горлач, Р. Д. Добуш // Хирургия. Восточная Европа. – 2013. – № 2 (06). – С. 127–137. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

2. Дронов О. І. Профілактика дисемінації клітин злоякісних пухлин підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, А. І. Горлач, Д. Л. Любенко, Є. С. Козачук // Хірургія України. – 2013. – № 1. – С. 92–99. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, оцінив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

3. Дронов О. І. Вибір хірургічної тактики при пухлинах підшлункової залози та органів малого тазу з ураженням магістральних судин / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, С. В. Земсков, О. А. Скомаровський, Р. Д. Добуш, Ю. П. Бакунець // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2014. – Вип. 2(50). – С. 54–61. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

4. Дронов О. І. Синдром мальасиміляції після резекцій підшлункової залози: патоморфологічні особливості, діагностика та лікування / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – Вип. 1(33), том 11. – С. 52–56.

5. Дронов О. І. Тотальна панкреатектомія в хірургії злоякісних новоутворень підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Клиническая онкология, специальный вып. I. – 2011. – С. 23–26.

*(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).*

6. Дронов О. І. Вибір хірургічної тактики у хворих з злоякісними новоутвореннями органів біліопанкреатодуоденальної зони з ураженням магістральних судин / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач, Д. Л. Любенко // Клінічна хірургія. – 2012. – № 4. – С. 14. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).*

7. Дронов О. І. Хірургічні та онкологічні проблеми лікування раку підшлункової залози, ускладненого жовтяницею / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Університетська клініка. – 2007. – № 1 (том 3). – С. 37–41. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).*

8. Дронов О. І. Кріоабляція в комплексному лікуванні хворих на поширений рак підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Хірургія України. – 2008. – № 4 (додаток 2). – С. 23–25. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, узагальнив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

9. Дронов О. І. Лікування раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 1. – С. 58–61.

10. Дронов А. И. Комплексное лечение рака поджелудочной железы / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Науково-практичний журнал. Український Журнал Хірургії. – 2011. – №4(13). – С. 20–24.

11. Дронов О. І. Роль кріоабляції в поєднанні з паліативною резекцією в комплексному лікуванні місцевопоширеного та метастатичного раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Клінічна хірургія. – 2007. – № 5–6. – С. 7–8. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, узагальнив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

12. Дронов О. І. Кріохірургічні технології в комплексному лікуванні раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2007. – С. 114–117.

13. Дронов А. И. Хронический панкреатит как фактор риска развития рака поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Д. И. Хоменко, А. А. Скомаровский, А. И. Горлач, Р. Д. Добуш, С. В. Земсков, А. В. Дзыгар // Хірургія України. – 2013. – № 3. – С. 112–116. *(Дисертант здійснив аналіз літературних даних, систематизував первинну медичну інформацію).*

14. Козачук Є. С. Кріохірургічна абляція вогнищевої патології печінки злоякісного генезу / Є. С. Козачук, Р. Д. Добуш, Д. Л. Любенко, П. П. Бакунець, К. О. Задорожна // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 4. – С. 28–30. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, узагальнив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

15. Дронов О. І. Повторні та реконструктивні операції після резекцій підшлункової залози / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина, випуск 2 (41). – 2011. – С. 75–80.

16. Патент 122374 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб профілактики післяопераційного панкреатиту головки підшлункової залози при кріоабляції нерезектабельної пухлини тіла, хвоста / О. І. Дронов, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, П. П. Бакунець; № u 2017 04422; заявл. 04.05.2017; опубл. 10.01.2018; Бюл. № 1. *(Дисертант здійснив патентний пошук, розробку та впровадження запропонованого способу, оформив заявку на винахід).*

17. Патент 122375, Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб профілактики післяопераційного панкреатиту тіла, хвоста при кріоабляції нерезектабельної пухлини головки підшлункової залози / О. І. Дронов, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, П. П. Бакунець; № u 2017 04423; заявл. 04.05.2017; опубл.

10.01.2018; Бюл. № 1. (*Дисертант здійснив патентний пошук, оформив заявку на винахід*).

18. Патент 35416 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб лікування злоякісних новоутворень підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, А. І. Горлач, Р. Д. Добуш; № у 2008 08240; заявл. 18.06.2008; опубл. 10.09.2008; Бюл. № 17. (*Дисертант здійснив патентний пошук, розробку та впровадження запропонованого способу, оформив заявку на винахід*).

19. Патент 23954 Україна, МПК А61В 18/02. Спосіб лікування раку головки підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш; № у 2007 01603; заявл. 15.02.2007; опубл. 11.06.2007; Бюл. № 8. (*Дисертант здійснив патентний пошук, розробку та впровадження запропонованого способу, оформив заявку на винахід*).

20. Dronov A. I. Cryosurgery for multimodal treatment of advanced abdominal and pelvic malignancies / A. I. Dronov, Ye. A. Kryuchyna, R. D. Dobush // International Society of Cryosurgery. – 16<sup>th</sup> World Congress of the ISC. – Congress Book. – October 29<sup>th</sup> – November 2<sup>th</sup>. – 2011. – Hofburg, Vienna, Austria. – P. 160.

21. Dronov A. I. Cryochemotherapy in treatment of the patients with advanced pancreatic cancer / A. I. Dronov, Ye. A. Kryuchyna, R. D. Dobush // International Society of Cryosurgery. – 16th World Congress of the ISC. – Congress Book. – October 29<sup>th</sup> – November 2<sup>th</sup>. – 2011. – Hofburg, Vienna, Austria. – P. 151–152.

22. Dronov A. I. Tumor cryoablation combined with palliative surgery in the treatment of borderline resectable and unresectable pancreatic cancer / A. I. Dronov, Ye. A. Kryuchyna, R. D. Dobush, A. I. Gorchach // International Society of Cryosurgery. – 17<sup>th</sup> World Congress of the International Society of Cryosurgery. – Congress Book. – December 11<sup>th</sup> – 13<sup>th</sup>. – 2013. – Bali, Indonesia. P. 151–152. (*Дисертант провів обстеження та лікування хворих, систематизував отримані результати, сформулював висновки*).

23. Дронов А. И. Использование криохирургических технологий в комбинированном лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы /

А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вторая Международная научно-практическая конференция «Криохирurgia. Современные методы и инновационные технологии». – 2012. – Россия, Санкт-Петербург. – С. 19–21.

24. Дронов А. И. Криохирургические технологии в лечении местнораспространенного рака поджелудочной железы с опухолевой инвазией магистральных сосудов и тотальным поражением железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вторая Международная научно-практическая конференция «Криохирurgia. Современные методы и инновационные технологии». – 2012. – Россия, Санкт-Петербург. – С. 22–25.

25. Дронов О. І. Кріохірургічні технології в абдомінальній хірургії / О. І. Дронов, С. В. Земсков, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, Є. С. Козачук // XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова. – 26–28 вересня 2018. – Київ. – С. 569–570. (*Дисертант здійснив аналіз літературних даних, систематизував первинну медичну інформацію*).

26. Дронов О. І. Тотальна панкреатектомія в хірургії злоякісних новоутворень підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, С. В. Земсков, П. П. Бакунець // Матеріали XXIII з'їзду хірургів України. – 2015. – Київ. – С. 87–88. (*Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті*).

27. Добуш Р. Д. Механізми деструкції тканин при застосуванні низьких температур / Р. Д. Добуш, К. О. Ліходеї, Є. С. Козачук // Український науково-медичний молодіжний журнал. Тези конференції. Спеціальний випуск. – 2012. – № 1. – С. 137–138.



## ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
ANNOTATION .....	7
ЗМІСТ.....	17
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП .....	20
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ. РОЛЬ КРІОХІРУРГІЇ.....	26
1.1 Актуальність застосування кріохірургічних технологій в лікуванні раку підшлункової залози.....	30
1.2 Історичний нарис кріоабляції підшлункової залози .....	32
1.3 Місцеві та системні ефекти кріоабляції .....	34
1.4 Показання та протипоказання кріохірургічного лікування пухлин підшлункової залози .....	39
1.5 Можливі ускладнення кріоабляції .....	41
1.6 Порівняння кріоабляції з іншими методами локального впливу .....	42
1.7 Критерії ефективності застосування кріоабляції при пухлинних ураженнях підшлункової залози .....	44
1.8 Доцільність застосування паліативних резекцій в лікуванні злоякісних пухлин підшлункової залози .....	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	49
2.1 Загальна характеристика досліджуваних хворих .....	49

2.2	Методика проведення кріоабляції пухлинних уражень підшлункової залози.....	61
2.3	Методи обстеження хворих .....	65
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ КРІОГЕННИХ ТЕМПЕРАТУР НА ТКАНИНУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ .....		69
3.1.	Матеріали та методи експериментальних досліджень .....	69
3.2	Результати власних досліджень .....	70
3.2.1	Друга доба експерименту.....	71
3.2.2	Кінець 1-го тижня експерименту .....	76
3.2.3	Другий та третій тиждень експерименту .....	81
РОЗДІЛ 4. УДОСКОНАЛЕННЯ КРІОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ПУХЛИННИХ УРАЖЕННЯХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ .....		85
4.1	Розрахунок часових режимів кріоабляції при пухлинних ураженнях підшлункової.....	85
4.2	Розробка нових оперативних втручань та лікувального алгоритму при пухлинних ураженнях підшлункової залози .....	91
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КРІОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ .....		103
5.1	Патоморфоз пухлин підшлункової залози після кріоабляції в різні терміни післяопераційного періоду .....	114
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		121
ВИСНОВКИ .....		131
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....		133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		134
ДОДАТКИ .....		153

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АХТ – ад'ювантна хіміотерапія

БПДЗ – біліопанкреатодуоденальна зона

ББВ – верхня брижова вена

ВВ – ворітна вена

ГПП – гострий післяопераційний панкреатит

ДПК – дванадцятипала кишка

ЕПСТ – ендоскопічна папілосфінктеротомія

ЕРПХГ – ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія

ІРТ – інтраопераційна радіотерапія

ЛВ – лімфатичний вузол

МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія

НХТ – неоад'ювантна хіміотерапія

ПДР – панкреатодуоденальна резекція

ПЗ – підшлункова залоза

ПХТ – поліхіміотерапія

РЕВ – рентгенендоскопічне втручання

РПЗ – рак підшлункової залози

ТПЕ – тотальна панкреатектомія

УЗД – ультразвукове дослідження

ХРТ – хіміорадіотерапія

ЦД – цукровий діабет

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Аналіз публікацій останніх років свідчить, що проблема лікування злоякісних уражень підшлункової залози (ПЗ) далека від вирішення і продовжує залишатися актуальною. За останні роки спостерігається стабільне зростання показників захворюваності на рак підшлункової залози (РПЗ). В Європі РПЗ посідає 5 місце в структурі смертності від злоякісних новоутворень. Загальна однорічна виживаність складає 11 % [136]. Рак ПЗ є одним з агресивних злоякісних новоутворень при якому медіана виживаності в середньому становить близько 6 місяців, а рівень загальної 5-річної виживаності 3–5 % лише у великих спеціалізованих центрах [72].

У Великій Британії рівень 5-річної виживаності серед пацієнтів хворих на РПЗ становить лише 3 %, і залишається без змін протягом останніх 40 років та є найнижчим показником серед розвинених країн світу, відстаючи від деяких країн Європи, США, Канади та Австралії, що пов'язано з пізньою діагностикою захворювання [160]. За оцінками Американського онкологічного товариства, в Сполучених Штатах в 2010 році було виявлено близько 43 140 нових випадків РПЗ (21 370 чоловіків і 21 770 жінок), а померло від РПЗ 36 800 хворих (18 770 чоловіків і 18030 жінок) [57].

За даними національного канцер-реєстру, в структурі захворюваності на онкологічні захворювання РПЗ посідає 6 місце. В структурі смертності від онкологічних захворювань посідає 8 місце серед чоловіків і 10 місце серед жінок. З числа вперше виявлених захворювань на РПЗ у 2017 році мали I–II стадію – 32,3 %, III стадію – 13 %, IV – 38 %, не визначена стадія у 16,7 % хворих [6]. На момент звернення лише близько 40% хворих підлягають оперативному лікуванню, інші 60 % пухлин є нерезектабельними. Після встановлення діагнозу протягом першого року помирає 77,2 % хворих. П'ятирічна виживаність після радикального хірургічного лікування складає

5 % [40]. Переважна більшість хворих – це особи працездатного віку, що обумовлює соціальне значення проблеми.

Очікуване число виявлення нових випадків захворювання на РПЗ за прогнозами (Smith B.D. et al., 2009) збільшиться на 55 % у період з 2010 по 2030 рік [150].

Резектабельність злоякісних пухлин ПЗ складає за різними джерелами від 10 % до 20 % (Ruiz-Tovar J., 2011; Saif M.W., 2011; Vincent A. et al., 2011) [133, 138, 160].

В Японії частота виконання радикальних та умовно радикальних втручань складає близько 40 % [40]. У хворих, яким виконується радикальна (R-0 резекція) медіана виживаності в середньому складає 20 місяців, 5-річна виживаність – 24 %, в той час при R1-2 – резекції медіана виживаності складає в середньому 15 і 10 місяців, відповідно, а R+ статус ураження супроводжується виживаністю менше 4 % [127]. Покращення показників виживаності хворих було досягнуто завдяки розвитку нових схем хіміотерапії РПЗ.

Стабілізація показників хірургічного лікування та неухильне зростання кількості хворих зумовили пошук нових шляхів, що ведуть до підвищення ефективності лікування хворих на РПЗ. Вирішення цієї проблеми у наш час фахівці пов'язують з розробкою комбінованих методів лікування, які передбачають поєднання операції з використанням методик, дія яких спрямована на знищення пухлинних клітин або підвищення протипухлинної резистентності організму до, під час або після виконання хірургічного етапу лікування [5].

Одним з перспективних наукових напрямків у лікуванні ряду онкологічних захворювань є кріохірургічне втручання. На сучасному етапі в Україні не проводяться роботи по впровадженню кріотехнологій в лікуванні пухлин ПЗ. Кріоабляція злоякісних пухлин створює оптимальні умови для попередження транслокації її клітин в судинне та лімфатичне русло, попереджається метастазування життєздатних пухлинних клітин, яке, як відомо,

посилюється під час мобілізації та видалення комплексу, до складу якого вона входить. Навіть ті злоякісні клітини, що втратили контакт з основною пухлиною і потрапили в судинне та лімфатичне русло, в процесі видалення пухлини – є нежиттєздатні в результаті попередньої низькотемпературної дії [39, 36, 5].

В світовому досвіді, кріохірургічне лікування РПЗ, особливості його застосування та ефективність дії кріогенних температур на тканину та пухлину ПЗ, недостатньо вивчені, нечітко сформульовані показання та протипоказання для застосування методики кріоабляції, не визначені часові режими в залежності від локалізації пухлини, результативність [79].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Розробка та вдосконалення методів комплексного лікування захворювань органів черевної порожнини із застосуванням кріотехнологій» (державний реєстраційний №0111U005406). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої Ради медичного факультету №2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, протокол № 4 (від 08.12.2011), на засіданні комісії з питань етики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, протокол № 64 (від 30.05.2012) та проблемною комісією «Хірургія» АМН України та МОЗ України, протокол № 2480 (від 28.12.2011).

**Мета та завдання дослідження.** Покращити результати комплексного лікування хворих на пухлинні ураження підшлункової залози шляхом розробки та впровадження кріохірургічного лікування.

Відповідно до мети поставлені наступні **завдання**:

1. В експерименті дослідити деструктивну дію кріогенних температур на тканину підшлункової залози.

2. Вивчити патоморфоз пухлин підшлункової залози у хворих з пухлинними ураженнями підшлункової залози після кріоабляції та встановити оптимальні часові режими кріовпливу.

3. Встановити показання та протипоказання до застосування кріохірургічної методики у хворих з пухлинними ураженнями підшлункової залози.

4. Розробити алгоритм та нові методи кріохірургічного лікування у хворих з пухлинними ураженнями підшлункової залози, обґрунтувати їх клінічну ефективність.

5. Оцінити ефективність впровадженої тактики комплексного лікування хворих на пухлинні ураження підшлункової залози з застосуванням низьких температур.

**Об'єкт дослідження.** Розповсюджені форми раку підшлункової залози, що підлягають симптоматичному та паліативному лікуванню.

**Предмет дослідження.** Морфологічні зміни тканини та пухлини підшлункової залози після кріохірургічного лікування.

**Методи дослідження.** Клінічні, лабораторні, інструментальні, рентгенологічні, морфологічні та методи статистичної обробки даних та математичного моделювання.

**Наукова новизна отриманих результатів.** В дисертаційній роботі на підставі проведених досліджень розроблені нові підходи лікування хворих на пухлини ПЗ після паліативного та симптоматичного хірургічного лікування з використанням кріотехнологій, розроблені та впроваджені в клінічну практику нові хірургічні методики.

Вперше визначені часові режими кріодії на злоякісні пухлини ПЗ завдяки математичному моделюванню.

Доведено, що кріоабляція незміненої ПЗ призводить до розвитку гострого панкреатиту. Визначено кріопатоморфоз пухлини ПЗ в різні терміни післяопераційного періоду. Розроблено нові хірургічні методики, які дозволили знизити ризик післяопераційного панкреатиту при кріоабляції нерезектабельних пухлин ПЗ.

Встановлені протипоказання до застосування кріоабляційної методики враховуючи ступінь проростання судинної стінки пухлиною.

Науково обґрунтовано, що застосування розроблених кріохірургічних методів в лікуванні пацієнтів з РПЗ, при паліативних та симптоматичних операціях, дозволяє покращити якість життя, зменшити больовий синдром, збільшити можливість радикальності оперативного втручання.

**Практичне значення отриманих результатів.** Практична цінність роботи полягає в створенні комплексного підходу, щодо лікування хворих з пухлинами ПЗ з використанням кріохірургічної методики.

Отримані дані по розрахунку часу кріодії на пухлину ПЗ, є принциповими для вибору ефективних часових режимів кріоабляції.

Розроблена тактика кріохірургічного лікування хворих на злоякісні пухлини ПЗ з інвазією магістральних судин дозволяє знизити летальність, покращити якість життя та виживаність. Обґрунтовані та впроваджені оригінальні хірургічні втручання, спрямовані на профілактику розвитку післяопераційного панкреатиту після кріоабляції пухлин ПЗ, зниження дисемінації пухлинних клітин та розширення радикальності оперативного втручання.

Нові хірургічні втручання з використанням кріоабляції впроваджені в практику Київського Центру хірургії захворювань печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози імені В. С. Земскова на базі Київської міської клінічної лікарні №10.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною науковою працею. Автором особисто здійснено патентний пошук і аналітичний огляд світової літератури, проведено відбір та анкетування тематичних хворих. Здобувачем розроблено лікувальний алгоритм ведення хворих на РПЗ після кріохірургічного лікування. Усі матеріали викладені в дисертації отримані здобувачем особисто. Автор брав участь в клініко-експериментальних дослідженнях, лабораторних, інструментальних, клінічних досліджень та



хірургічних втручань у хворих досліджуваних груп. Дисертантом самостійно проведено статистичний аналіз результатів дослідження, здійснено оцінку ефективності та узагальнення результатів лікування, сформульовані висновки і практичні рекомендації. За особистою участю автора розроблені та вдосконалені методики виконання кріоабляції пухлин ПЗ на які отримано 4 патенти України на корисну модель, підготовлені статті до друку.

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях, конгресах, з'їздах: на 16-му світовому міжнародному конгресі спілки кріохірургів (м. Відень, Австрія, 2011); на 17-му світовому міжнародному конгресі спілки кріохірургів з участю першого азіатського-тихоокеанського форуму діагностики, лікування та профілактики раку (о. Балі, Індонезія, 2013); на другій Міжнародній науково-практичній конференції «Кріохірургія. Сучасні методи та інноваційні технології» (м. Санкт-Петербург, Росія 2012); XXIII з'їзд хірургів України (м. Київ, 2015); XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова (м. Київ, 2018).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 27 наукових робіт, в тому числі 15 статей у наукових фахових виданнях України, з них 4 статті у виданнях України, які включені до міжнародних науко-метричних баз, в тезах конгресів європейських асоціацій – 3 роботи, в тезах з'їздів хірургів, науково-практичних конференцій, конгресах – 5 робіт, 4 деклараційних патентів України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 162 сторінках друкованого тексту, написана за класичною схемою, складається з вступу, огляду літератури, характеристики об'єктів і методів дослідження, 5-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який складається з 169 наукових джерел, з них кирилицею – 52, латиною – 117 джерел, 5-х додатків. Матеріал дисертаційної роботи ілюстрований 48 рисунками, 12 таблицями.

## РОЗДІЛ I

### АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ. РОЛЬ КРІОХІРУРГІЇ

Прогноз у хворих на РПЗ залишається несприятливим, незважаючи на сучасні досягнення генетики в розумінні механізмів панкреатичного канцерогенезу, розробки новітніх хіміо- та таргентних препаратів, не дали суттєвого зниження частоти післяопераційних ускладнень та летальності після розширених радикальних оперативних втручань [53, 112]. Своєчасне хірургічне лікування це єдиний метод, що дозволяє покращити результати лікування, однак використання “агресивних” хірургічних технік (розширені лімфодисекції, резекції судинних структур, нервового сплетіння верхньої брижової артерії, суміжних органів, тотальна панкреатектомія) призводить до суттєвого зниження якості та тривалості життя хворих, важкі післяопераційні метаболічні розлади значно зменшують можливість проведення ХТ [56, 109, 37]. Майже у 80 % хворих на рак голівки ПЗ, захворювання діагностується при наявності синдрому жовтяниці. Наявність жовтяниці і, відповідно, печінкової недостатності суттєво підвищує частоту післяопераційних ускладнень та зменшує можливість виконання радикальних оперативних втручань [62]. У ряді світових досліджень показано, що частота ускладнень та летальності суттєво нижчі, а рівень виконання резекційних оперативних втручань та виживаність хворих на РПЗ значно вищі при виконанні оперативних втручань у спеціалізованих центрах [64, 77, 159, 30].

Навіть після радикального хірургічного лікування ризик локорегіонарного рецидиву складає за даними літератури 50–80 % [162, 129, 81]. У випадках нерезектабельного РПЗ, з метою зменшення больового синдрому, найчастіше застосовують променеву терапію, в той час як хіміотерапія здебільшого

спрямована на сповільнення росту пухлини і подовження життя хворих [65, 154, 163, 169].

Хоча хірургічний метод продовжує залишатися основним у лікуванні даного захворювання, в останніх метааналізах показана недоцільність виконання розширеної лімфаденектомії, яка раніше широко використовувалася переважно японськими хірургами [128, 92, 88, 112], повністю відкинута концепція сторожового лімфатичного вузла (ЛВ) в хірургії РПЗ [97], обмежені показання до резекції ворітної вени (основною умовою є отримання вільного від пухлини краю резекції) [118, 145], розширені показання до використання неоад'ювантної хіміотерапії (НХТ), яка, згідно з даними багатьох авторів, істотно підвищує кількість R0 резекцій [130, 124], знижує рівень метастатичного ураження ЛВ (30–48 % , в той час , як при операції без попередньої НХТ ця цифра становить 60–80 %) [66, 93]. Триває дискусія про доцільність виконання паліативних резекцій ПЗ при дуктальній аденокарциномі, злоякісних нейроендокринних пухлинах [61, 153, 140]. Остаточо доведена неефективність інтраопераційної променевої терапії як при «радикальних», так і паліативних резекціях ПЗ [116]. У клінічну практику широко впроваджуються молекулярно-генетичні маркери для прогнозування перебігу пухлинного процесу і вибору адекватного методу лікування [94, 118]. Ад'ювантна хіміотерапія (АХТ) є найважливішим компонентом комплексного лікування хворих РПЗ, проте єдині стандарти АХТ відсутні [131, 95]. Так, північноамериканські дослідження GITSG, RTOG – 9704 показали ефективність хіміорадіотерапії (ХРТ), в той час, як європейські трайл – ESPAC – 1, CONKO – 00– 1 – відкидають ці результати, доводячи ефективність тільки хіміотерапії. Сьогодні знову з'явилися роботи з високим ступенем доказовості, в яких показано що ХРТ покращує результати R0 резекцій [135, 80]. Залишається відкритим питання про оптимальні лікарські схеми (хоча більшість дослідників віддає перевагу гемцитабіну), продовжується дискусія необхідності застосування різних лікувальних програм після R0 і R1 резекцій. Триває трайл

ESPAC – 3, в якому порівнюються результати застосування трьох варіантів терапії – 5-фторурацил, лейкворін, гемцитабін і відсутність АХТ, досліджується ефективність схеми гемцитабін / оксаліплатин ХРТ після "радикальних" резекцій ПЗ [125, 137, 73, 85].

Результати лікування хворих з місцеворозповсюдженим і метастатичним РПЗ далекі від бажаних. Згідно з сучасними даними основним методом терапії залишається поліхіміотерапія (ПХТ) із застосуванням схем на основі гемцитабіна, які показують суттєво кращі результати в порівнянні з оптимальною підтримуючою терапією або застосуванням тільки гемцитабіну [63, 152]. Використання таргетних препаратів залишається суперечливим. На сьогодні тільки комбінація гемцитабіну з ерлотинібом показала певну клінічну ефективність. У ряді проведених рандомізованих досліджень доведена неефективність комбінації бевацизумабу з гемцитабіном, сорафеніба з гемцитабіном, однак представляється перспективним використання схеми цетуксимаб / гемцитабін / оксаліплатин [135]. Два останніх дослідження, представлені на ASCO 2007, показали, що схеми іринотекан / доцетаксел або FOLFIRINOX показують результати порівнянні з гемцитабіном при використанні їх в якості першої лінії терапії для лікування місцево-поширеного РПЗ [137]. Перспективними є схеми гемцитабін / капецитабін, гемцитабін S1, застосування гексенола [135]. Такі комбінації показали середню виживаність до прогресування 3-10 місяців, і медіану виживаності 7-16 місяців, цільова відповідь пухлин була 22-40 %, і дворічна виживаність була 20-78 % (нижча 60 % у більшості досліджень) [169, 135].

Ранні дослідження показували 6-10 місячну виживаність у пацієнтів з місцево-поширеним РПЗ основані на хіміотерапії 5-фторурацилом в комбінації з променевою терапією. Пацієнти з метастатичним ураженням печінки мали виживаність 3-6 місяців [74, 122]. Схожі результати показує комбіноване застосування кріохірургії в комбінації з брахітерапією [164, 165]. За даними Хи К. С. було 8 випадків, коли виживаність склала 24 місяці і більше [167].

Тривають дискусії, щодо вибору тактики лікування хворих з тотальним пухлинним ураженням ПЗ, інвазією судинних структур, масивним метастатичним ураженням лімфатичних вузлів. Хоча на сьогодні тотальна панкреатектомія може виконуватися не менш безпечно ніж операція Whipple, з подібними рівнем летальності та ускладнень, але рівень летальності в позагоспітальному періоді та частота ускладнень вкрай високі (важка форма цукрового діабету у хворих, які перенесли тотальну панкреатектомію є причиною 50 % летальних наслідків у віддаленому післяопераційному періоді), а якість життя після такої операції вкрай низька [91, 28, 29]. Важкий постпанкреаторезекційний синдром також спостерігається після розширених радикальних операцій з лімфодисекцією, резекцією судин та суміжних органів. У той же час виживаність хворих після виконання таких операцій збільшується несуттєво. Доцільність застосування паліативної панкреатодуоденальної резекції (ПДР) в лікуванні хворих на РПЗ залишається суперечливою. Ряд авторів відмічають, що медіана виживаності та якість життя хворих після паліативних ПДР суттєво вищі, ніж після шунтуючих операцій, хоча інші заперечують ці результати [107, 140].

Лікувальний алгоритм у хворих на РПЗ, ускладнений жовтяницею, остаточно не визначений. Ключовим моментом у виборі хірургічної тактики більшість авторів вважають адекватну оцінку поширеності пухлинного процесу з використанням сучасних діагностичних технологій (ендоскопічне, ультразвукове дослідження (УЗД), спіральна комп'ютерна томографія (КТ), магнітнорезонансна панкреатохолангіографія, позитронно-емісійна томографія, лапароскопія тощо) [53, 76, 82, 30]. При метастатичному РПЗ у хворих похилого віку з важкою супутньою патологією з короткою тривалістю життя, що прогнозується, застосовується тільки симптоматичне лікування, спрямоване на ліквідацію больового синдрому, біліарної та дуоденальної обструкції, екзокринної панкреатичної недостатності, анорексії, кахексії та депресії [75, 60]. Хоча для ліквідації біліарної обструкції в цьому випадку більшість авторів

надає перевагу металевим чи пластиковим стентам [58, 139, 155] (суттєвих переваг того чи іншого типу стенту не виявлено [115]), ряд дослідників відмічає, що в країнах, які розвиваються, продовжують застосовуватися переважно хірургічні методи лікування у зв'язку з високою вартістю стентів [59]. Доведено, що порушення евакуації з шлунку розвивається тільки у 7–17 % хворих на РПЗ після попереднього білідигестивного шунтування, тому профілактичне застосування гастроентерошунтування більшість авторів вважає недоцільним [58, 106]. Сьогодні вважається, що ендоскопічне стентування є «золотим стандартом» при синдромі біліарної обструкції у хворих з поширеними пухлинами органів гепатопанкреатодуоденальної зони [148, 30, 157].

### **1.1 Актуальність застосування кріохірургічних технологій в лікуванні раку у підшлункової залози**

На даний час надії покращити показники лікування хворих на РПЗ пов'язані із застосуванням саме абляційних технологій. Кріоабляція злоякісних пухлин ПЗ має виражену антибластичну дію. Абластичний ефект кріовпливу пов'язаний із здатністю низькотемпературної дії на пухлину викликати тромбоз артерій до 2.5 мм та вен до 6 мм в діаметрі, та викликати некроз судин малого діаметру: артеріол, капілярів [9, 40]. Тому кріоабляція злоякісних пухлин створює оптимальні умови для попередження транслокації її клітин в судинне та лімфатичне русло, попереджається метастазування життєздатних пухлинних клітин, яке, як відомо, посилюється під час мобілізації та видалення комплексу, до складу якого вона входить. Навіть ті злоякісні клітини, що втратили контакт з основною пухлиною і потрапили в судинне та лімфатичне русло, в процесі видалення пухлини – є нежиттєздатні в результаті попередньої низькотемпературної дії [39, 36, 5].

Використання кріохірургічної абляції пухлини перед її видаленням є перспективним напрямком, який може дозволити знизити рівень інтраопераційної дисемінації пухлинних клітин під час оперативних втручань на ПЗ у хворих на РПЗ. В сучасній літературі зустрічаються поодинокі роботи, в яких проводилися аналогічні дослідження.

В 1994 році О. О. Литвиненко (Київ) оприлюднив результати попередньої деструкції пухлини ПЗ та промороження лінії розтину тканини при її резекції. Запропонована ним кріогенна деструкція, була виконана у 24-х хворих, з них під час виконання ПДР – у 18 і у 6-ти при дистальній резекції. З їх числа ускладнення в післяопераційному періоді були відмічені у 14 хворих (58,3 %). Померло 3 хворих (12,5 %) [39].

М. Д. Ханевич та ін. (Сн. Петербург) в 2011р. описують в своїй роботі застосування кріодії рідким азотом для кріофіксації у 34-х пацієнтів хворих на РПЗ. В 20 випадках виконана ПДР, в 11 – дистальна резекція, в 3 – панкреатектомія. Трирічна виживаність із застосуванням кріоабляції склала 21,5 %, без застосування кріоабляції – 13,3 %. Це в першу чергу пов'язано з підвищенням абластики під час хірургічних втручань та попередження міграції пухлинних клітин під час операції [50].

В зв'язку із загрозою некрозу ДПК, кріохірургічний метод не може бути застосований у хворих з пухлиною головки ПЗ як самостійний метод лікування. Патютко Ю.І. та співавт. застосовували кріоабляцію резектабельної пухлини головки ПЗ для виключення дисемінації при механічному пошкодженні пухлини під час її мобілізації, потім хворим виконували стандартну гастропанкреатодуоденальну резекцію. Дану методику було застосовано у двох хворих, тривалість життя першого хворого складала станом на травень місяць 2006 року – 37 місяців; тривалість життя іншого хворого склала 22 місяці [47].

Проведення спонтанного розмерзання пухлини супроводжується руйнуванням пухлинних клітин і надходженням їх трансформованих фрагментів у кровоносне русло під час поступового відновлення кровообігу в зоні

кріоабляції пухлини. Як свідчать експериментальні та клінічні дослідження, цей етап зумовлює процес кріоімунізації організму хворих, об'єктом якої є гетерогенні тканини пухлини. В результаті надходження продуктів кріонекрозу пухлини в організм хворих, в останньому відбувається утворення специфічних протипухлинних антитіл, унаслідок чого сироватка хворого набуває канцеролітичних властивостей. В 1970 році Albin ідентифікував в експерименті на тваринах специфічні антитіла після виконання кріоабляції злоякісної пухлини і цим поклав початок розвитку сучасної кріоімунології [5].

## **1.2 Історичний нарис кріоабляції підшлункової залози**

Перші роботи по вивченню впливу наднизьких температур на тканину ПЗ належить А. Carrago (1910). Заморожувалась потоком хлоретилу ПЗ кроликів та кіз з наступним вивченням морфологічної картини і гістологічним дослідженням процесів регенерації. Було встановлено, що через 3 тижні після заморожування вогнище кріонекрозу заміщується сполучною тканиною, що веде в подальшому до рубцевої атрофії залози. R. Myers (1970) вивчав дію холоду на ПЗ на мавпах, кріогенним агентом був рідкий азот з температурою – 196°C, встановлено, що кріоабляція дистальної частини ПЗ не викликає змін в залишених відділах залози, а вплив на ділянку головки призводить до морфологічних змін в дистальній частині залози, у вигляді запальної реакції, ацинарної атрофії. При цьому відзначено, що всі перераховані зміни носили часовий характер, структура тканини залози відновлювалась до норми з перебігом часу. У всіх експериментах відзначалось короточасне збільшення ферментів в крові тварин – амілаза, ліпаза, причому підвищення ферментів не залежало від локалізації кріоабляції, відзначено, що при локальній кріоабляції гострий панкреатит не розвивався. Відзначено, що при локалізації кріодії в безпосередній близькості до дванадцятипалої кишки остання піддається некрозу



та перфорації. Одночасно показано, що дія наднизьких температур на судини ПЗ (і судини взагалі), у тому числі і на Вірсунгову протоку, ніяк на цих судинах не відбивається. Крім того, в роботах А. С. Донецького (1975) також є вказівка на локальність вогнища некрозу після дії холоду [11]. Після кріоабляції не утворюються нориці або кісти ПЗ [5].

Застосування кріотехнологій в гепатопанкреатобіліарній хірургії в Україні 1970 р. пов'язано з цілим рядом хірургів, в тому числі О. Шалімов і В. Земсков, а пізніше з М. Корпаном, А. Литвиненком, Р. Татіщевою та інших. Вперше у світі, детально дію наднизької температури на ПЗ в експерименті дослідив академік Шалімов О. О. (1971) у Києві. При експериментальному гострому деструктивному панкреатиті встановили, що кріоабляція зруйнованих ділянок залози припиняє патологічний процес, ферментативну токсемію та в більшості випадків приводить до видужання хворого [51]. На думку Б. І. Альперовича та О. О. Шалімова, використання методики кріоабляції при гострому деструктивному панкреатиті в перші 3 доби розвитку процесу до розвитку заочеревинної флегмони дозволяє вилікувати хворого. Використання методики у 40 хворих в клініці дозволило значно знизити летальність при цьому захворюванні [51].

Успішно проведено ряд експериментів по лікуванню РПЗ (Шалімов С. О., 1982) з охолодженням до наднизьких температур. Вивчалися зміни в тканині ПЗ в діапазоні температур від  $-25$  до  $-100^{\circ}\text{C}$ . Встановлено, що зниження температури залози до  $+10$  не викликає помітних змін тканини залози, однак при цьому пригнічується екзокринна функція залози, охолодження до  $+5$  викликає виражений набряк і деструкцію екзокринної тканини, через 15-20 діб ділянки деструкції заміщуються сполучною тканиною, при цьому островки Лангерганса залишаються без пошкодження, подальше зниження температури від  $-20$  до  $-100$  призводить до гострого набряку, а потім – до геморагічного некрозу екзокринної, так і ендокринної частини органу [52].

Комкова Т. Б. в експерименті розробила методику денервації ПЗ за допомогою кріоабляції. Вона встановила, що кріоабляція призводить до руйнування нервових елементів залози та розробила власний метод, при якому денервація залози приводить до ліквідації больового синдрому. Методика була застосована в 40 випадках хронічного панкреатиту з позитивними результатами [35].

Сучасна кріогенна технологія, удосконалена на базі КМКЛ № 10 професором Земсковим В. С. та його учнем Корпаном М. М. разом з українськими інженерами, дозволили хірургам здійснити технологічний та технічний, а в подальшому і клінічний прорив у цій галузі. Численні експерименти та клінічні випробування довели, що злоякісні клітини в людському організмі насправді гинуть тільки за наднизьких температур. У результаті багаторічних наукових дослідів та практичних досліджень професор Корпан М. М. та його колеги розпочали успішне впровадження кріохірургічних методів у лікуванні онкологічної патології, захистивши цей метод та технологію в Європі 35 національними та 7 світовими патентами, у тому числі в США та Японії [100, 99].

Таким чином, можна дійти висновку, що вчені зуміли своєчасно оцінити переваги кріохірургічних методів лікування. Після експериментального вивчення кріовпливу та за допомогою створених оригінальних систем і апаратів для лікування кріогенною температурою, доведено доцільність застосування кріохірургічних методів у різних галузях медицини. Позитивні результати, отримані при використанні зазначених методик, доводять їх перспективність та необхідність широкого впровадження.

### **1.3 Місцеві та системні ефекти кріоабляції**

У медичній науці та практиці розділяють охолодження живого біологічного об'єкта, включаючи людський організм, на поверхневе: загальне,

локальне, окремих анатомічних ділянок та глибоке: кріотерапія та кріохірургія. При поверхневому охолодженні температура всього тіла біологічного об'єкта або окремих його частин спадає не нижче  $0^{\circ}\text{C}$ . При глибокому заморожуванні – кріотерапії локальна температура в тканинах або органі максимально знижується до  $-10^{\circ}\text{C}$  –  $-12^{\circ}\text{C}$ , причому біологічна тканина залишається вітальною (живою) зі збереженням усіх фізико-біохімічних процесів. Інший вид глибокого заморожування – кріохірургія характеризується локальним застосуванням кріогенних температур. Унаслідок впливу останніх у замороженій біологічній тканині або органі настає їх часткова або повна деструкція. Відбуваються необоротні фізико-біохімічні процеси, так звана локальна кріоабляція. З метою досягнення глибокого заморожування біологічного об'єкта можуть бути використані різноманітні кріоагенти – затверджений діоксид карбонату з температурою кипіння  $78,5^{\circ}\text{C}$ , рідкий азот  $-196^{\circ}\text{C}$ , газ аргон  $-180^{\circ}\text{C}$  або гелій  $-269^{\circ}\text{C}$ . У медичній науковій і клінічній практиці для застосування локальної кріоабляції нормальної або патологічної біологічної тканини, особливо в хірургічній онкології, найбільше розповсюдження має рідкий азот. Такий підхід в широкому застосуванні рідкого азоту мотивується найприйнятнішими фізичними і технічними характеристиками даного кріоагента, а також умовами зберігання, транспортування, економічною доступністю [2, 3].

На даний час немає вичерпного пояснення механізмів холодової деструкції живих клітин і тканин, тим не менш, запропонований ряд гіпотез, підкріплених великим фактичним матеріалом [67, 119].

Численні дослідження дозволили встановити 5 основних факторів, що зумовлюють необоротну деструкцію клітин при заморожуванні:

- значна дегідратація клітин в процесі утворення екстра- та інтрацелюлярного льоду, що веде до різкого підвищення концентрації електролітів в клітинах і осмотичному шоку;

- механічне ушкодження клітинних мембран гострими кристалами льоду, а також стиснення клітинних тіл цими кристалами;
- денатурація фосфоліпідів в клітинних мембранах;
- припинення рухливості цитоплазми, так званий термальний шок;
- зупинка кровообігу в замороженому об'ємі тканини, що веде до розвитку вогнища ішемічного некрозу [2, 31, 119].

Утворення кристалів льоду супроводжується появою градієнта осмотичного тиску, внаслідок чого вода через клітинні мембрани виходить із клітини в перицелюлярний простір і там замерзає. У стані переохолодження цей градієнт збільшується. Важливо також відмітити, що маса утвореного льоду займає об'єм на 10 % більший, ніж об'єм води, із якої утворюється лід.

Механічне пошкодження клітинних структур льодяними кристалами залежить від особливостей і швидкості заморожування. Встановлено, що біологічна дія швидкого і повільного заморожування суттєво відрізняється. Крім цього, при швидкому заморожуванні в тканинному середовищі виникають більш високі концентрації токсичних речовин і більш різкі зміни рН.

При швидкому охолодженні – зі швидкістю декілька градусів в хвилину – вода не встигає швидко дифундувати із клітин в екстрацелюлярні простори. Внутрішньоклітинна вода спочатку переохолоджується, а потім в ній починається процес кристалізації, що йде паралельно з утворенням льоду в екстрацелюлярних просторах. Саме цим пояснюється утворення льоду тільки екстрацелюлярно при повільному, а екстра- і інтрацелюлярно при швидкому охолодженні [55].

Доведено, що клітини можуть загинути в результаті охолодження і при відсутності інтрацелюлярного льодоутворення. Навіть після дуже повільного зниження температури (1 градус у хвилину), коли всередині клітин практично не утворюються кристали льоду, виживає лише 10-14 % клітин [31, 32].

Пошкоджуюча дія низьких температур виникає не тільки в процесі перетворення клітин в лід, але і під час їх відтавання до нормальної

температури. Деструкція клітин під час відтавання проходить не менш інтенсивно, чим при заморожуванні. При відтаванні виникає переміщення (міграційна перекристалізація, за термінологією Rey) кристалів льоду, що посилює їх деструктивну дію на живі клітини. В результаті підвищення температури особливо сильно проявляється згубна дія на клітини високої концентрації електролітів. Надійність кріоабляції в значній мірі залежить не тільки від швидкості охолодження, але і від швидкості зігрівання. Якщо воно відбувається повільно, то інтрацелюлярні кристали льоду продовжують рости і, досягнувши великих розмірів, пошкоджують внутрішньоклітинні структури. При дуже швидкому зігріванні танення кристалів відбувається раніше і по цьому виживаність клітин може збільшуватися. Таким чином, процес відтавання не менш важливий для деструкції, чим саме заморожування [4, 10].

Для підвищення надійності незворотної деструкції клітин в зоні заморожування пропонують два шляхи: 1 – збільшення діаметру льодяної сфери з виходом її за межі заданої зони деструкції з таким розрахунком, щоб в межах цієї зони була температура нижче  $-20^{\circ}\text{C}$ ; 2 – повільне відтавання льодяної сфери (зі швидкістю 10-30 градусів в хвилину від мінімальної температури до повного зникнення льоду) [110].

Пошкодження клітинних мембран також є одним із важливих факторів, що веде до загибелі тканини при заморожуванні. За допомогою електронної мікроскопії і біохімічних досліджень показано, що в процесі заморожування в фосфоліпідних комплексах мембран спостерігаються різкі зміни. При заморожуванні відбувається розділення обох шарів оболонки ядра і розрив ендоплазматичної сітки, що обумовлює загибель клітин. Під терміном «термальний шок» мається на увазі не тільки припинення рухомості цитоплазми, але і летальне пригнічення внутрішньоклітинного метаболізму [1, 55, 4].

В процесі охолодження в живій тканині виникають різке сповільнення кровотоку і стаз крові в судинах, які переповнюються еритроцитами. Якщо

заморожування проходить швидко, то стаз не встигає розвинути в достатній мірі, та інколи виникнення кріонекрозу в більшій мірі буде залежати від дії інших факторів. Припинення кровотоку в результаті заморожування також веде до розвитку некробіозу та некрозу. При цьому дрібні судини у вогнищі деструкції повністю тромбуються, при гістологічному дослідженні виявляються грубі деструктивні зміни, в той час як судини великого діаметру після заморожування залишаються інтактними, і в них відновлюється нормальний кровообіг [33, 35]. В останні роки з'явилися дані про те, що повторне заморожування тієї ж ділянки тканини збільшує впевненість в деструкції [10, 47, 4].

Проведення багатьма авторами дослідження дозволяє зробити висновки, що швидке заморожування більш руйнівне для клітин, ніж повільне. Крім того, відомо, що швидке охолодження клітини, що містять внутрішньоклітинний лід, пошкоджуються швидше на етапі повільного відігріву, чим на етапі охолодження. Питання про життєздатність клітин після низькотемпературної дії є важливим, особливо в онкології. Резистентність клітин до низьких температур та їх життєздатності залежать від структурно-функціональних особливостей органів і тканин, і визначається критичною температурою.

Імунне підсилення або активація після кріохірургії може відбутись можливо згідно кількісних та якісних змін антигенного компоненту пухлинних клітин [89]. Таке явище має назву кріоімунітету. Останній аспект розробляє окрема галузь – кріоімунологія. Важливе значення в плані ефективності кріохірургії злоякісних пухлин надають імунним антитілам, що виробляють в організмі хворих у відповідь на всмоктування продуктів руйнування пухлинної тканини. Ці антитіла, на думку деяких авторів, можуть впливати на бластоматозний процес, стримуючи проліферацію залишених атипівих клітинних елементів [89]. При хірургічному видаленні пухлини, яке також супроводжується руйнуванням клітинних елементів, утворюється значно менша

кількість антитіл порівняно із кріовтрочанням. Тканини, що підлягали кріоабляції більш чутливі до хіміо- та променевої терапії.

Методи потенціювання кріоабляції:

- ін'єкції дистильованої води в зону кріоабляції,
- надвисокочастотне – опромінення,
- місцеве введення адреналіну,
- повторення циклів,
- створення температурних градієнтів,
- тимчасове припинення магістрального кровообігу.

Методи контролю повноти кріоабляції:

1. Ультразвуковий – найрозповсюдженіший, дозволяє візуалізувати край льодяного фронту, але не зону прямого кріонекрозу.
2. Термометричний – надійний, але не локальний.
3. КТ та ЯМР – складні, ретроспективні, неточні.
4. Пальпаторний та візуальний – неточні [5].

#### **1.4 Показання та протипоказання до кріохірургічного лікування підшлункової залози**

Основним показанням до кріохірургії ПЗ є нерезектабельні злякисні новоутворення ПЗ та при R1, R2 резекції [18]. Під нерезектабельними розуміють пухлини ПЗ, що проростають в оточуючі тканини чи органи, магістральні судини [101, 166].

За видом доступу кріохірургічні операції бувають закриті (черезшкірні доступи та лапароскопічні маніпуляції) та відкриті.

Кріохірургічні втручання можуть розрізнятися за оперативною технікою. Виділяють:

- кріоабляцію, яка позначає повну радикальну кріоабляцію усієї пухлини або органа);

- кріорезекцію, що складається із кріоабляції з подальшою резекцією охолодженої частини органа;
- кріоекстирпацію, при чому патологічна ділянка фіксується до кріоаплікатора шляхом приморожування;
- ад'ювантну кріоабляцію як допоміжний метод після виконання основного етапу операції традиційним шляхом.

Показання до кріохірургічного лікування безпосередньо вказують на перевагу методу перед традиційною операцією, так як поруч із показаннями до звичайного хірургічного лікування, кріохірургічному руйнуванню підлягають неоперабельні пухлини [50, 47].

Кріогенний метод лікування новоутворень ПЗ є перспективним, а в ряді випадків єдиним, що дозволяє продовжити життя хворим, затримати ріст та розвиток пухлинної тканини, усунути больовий синдром – невід'ємний супутник даного захворювання, запобігти застосуванню наркотичних анальгетиків протягом практично всього подальшого періоду життя, тобто суттєво покращити якість життя цього важкого контингенту хворих.

Якщо під час лапаротомії та ревізії виявляється, що пухлина нерезектабельна, традиційно виконується паліативне втручання: гастроентеро– та холедоходуоденоанастомози, а пухлина залишається інтактною. В таких випадках доцільним є застосування кріохірургії, як нескладної та нетривалої процедури, що робить оперативне втручання не симптоматичним, а паліативним.

У хворих з нерезектабельними пухлинами, виявленими передопераційно, можливим є виконання малоінвазивної черезшкірної кріоабляції, що має таку ж ефективність як і відкрита кріохірургія, однак є менш інвазивною і краще переноситься пацієнтами [5].

Протипоказанням до виконання кріоабляції РПЗ вважають повне проростання судини пухлиною, оскільки це суттєво збільшує ризик виникнення арозивної кровотечі. За даними проф. Дронова О. І., кріоабляція стінки судини



може бути альтернативою її резекції, особливо за наявності інвазії пухлиною стінки артерії, паліативної резекції за відсутності повного проростання пухлиною судини. Повне проростання судини пухлиною є показанням до резекції судини чи виконання шунтуючих операцій [13, 14].

Корпан М. М. показав, що протипоказань до кріохірургії ПЗ майже не існує [101]. Для більшості хворих на нерезектабельний РПЗ кріохірургія може бути альтернативою традиційному лікуванню. Ця думка звичайно потребує підтвердження.

### **1.5 Можливі ускладнення кріоабляції**

Говорячи про можливості й успіхи кріохірургії, не можна спрощувати ситуацію. Для одержання позитивного віддаленого результату кріохірургічної операції мають значення гістологічні форми пухлини, безліч клінічних ознак, таких як локалізація й поширеність пухлини, анатомічні особливості ділянки, а також чисто технічні аспекти кріовпливу: швидкість охолодження, кінцеві цифри температури, швидкість відтавання, число повторних проморожувань, позиції й взаємне розташування кріозондів [5].

Післяопераційні ускладнення розділяють на загальні та місцеві.

Загальні:

- кріогенний шок;
- коагулопатія (тромбоцитопенія);
- загальна гіпертермічна реакція.
- Місцеві:
- внутрішньочеревна кровотеча;
- локальна інфекція з утворенням абсцесу в зоні кріонекрозу;
- утворення фістул і зовнішніх норниць;
- післяопераційний панкреатит;

- внутрішньочеревні рідинні скупчення;
- лихоманка;
- пневмонія;
- розрив крижаного шару;
- кріонекроз та перфорація порожнистого органу.

Профілактика ускладнень заснована на правильному виконанні техніки операції.

Гостра загальна кріогенна гіпотермія є загрожуючим для життя станом, який виникає при виконанні кріохірургічної деструкції пухлин великих розмірів. Це ускладнення називається кріогенним шоком. У його патогенезі лежить гостра гіпотермія тіла, інтраопераційна крововтрата, коагулопатія.

Кінцевий результат кріовпливу здебільшого залежить від технічних параметрів процесу охолодження. Поряд з позитивними властивостями методу, кріохірургічна методика має деякі особливості: проблема радикальності кріоабляції тканин полягає в тому, що температурні параметри в зоні часткової кріоабляції (друга зона – між першою зоною повного та прямого кріонекрозу та третьою зоною гіпотермії) не забезпечують повного руйнування усіх клітин пухлини прямими факторами кріонекрозу. Відносно більшого значення набуває порушення кровообігу, оскільки некроз може мати вогнищевий характер. Це не дозволяє досягти повної радикальної кріоабляції при онкологічному процесі [38].

## **1.6 Порівняння кріоабляції та комбіноване застосування з іншими методами локального впливу**

З метою збільшення виживаності у хворих, які перенесли радикальні оперативні втручання, застосовуються методи як системного лікування (хіміо-, радіо-, імуно- та таргетна терапія), так і локального інтраопераційного впливу на пухлину з метою профілактики інтраопераційної дисемінації пухлинних

клітин. До цих методів належить судинна ізоляція пухлини та інтраопераційна радіотерапія (ІРТ) [83, 86]. Існує більше ніж 20 досліджень використання ІРТ як ад'ювантної терапії в лікуванні РПЗ, однак рандомізовані дослідження, що доводять ефективність ІРТ, відсутні. В більшості робіт показано, що ІРТ знижує рівень локальних рецидивів, хоча не підвищує загальну виживаність у хворих на РПЗ [86]. Ряд авторів відмічає, що ІРТ супроводжується значною кількістю післяопераційних ускладнень – позапечінковою оклюзією ворітної вени, летальність при якому досягає 67 %, шлунково-кишковими кровотечами [114, 146], зниженням показників екзокринної функції ПЗ в післяопераційному періоді, оціненої за допомогою ВТ-РАВА тесту (визначення рівня N-бензол-L-тірозил-p-амінобензойної кислоти) [168]. Методика судинної ізоляції пухлини, вперше запропонована для лікування пухлин товстої кишки в 50-х роках, в хірургії РПЗ практично не досліджена (існують лише декілька робіт японських авторів щодо цього питання) [83, 96, 121] і результати її застосування остаточно незрозумілі.

Прогноз при нерезектабельному РПЗ абсолютно несприятливий, хіміо- та радіотерапія практично неефективні, є поодинокі дослідження щодо ефективності радіочастотної абляції, хоча результати їх (подовження виживаності, зменшення больового синдрому, покращення якості життя) залишаються суперечливими [151].

Комбінація методів локального впливу (кріовплив, ІРТ) на резидуальну пухлину з паліативною ПДР описана лише в поодиноких роботах, ефективність, безпечність та доцільність цих методик не досліджена [120, 123].

Брахітерапія, а саме імплантація голок ізотопу йоду-125 з періодом напіврозпаду 59 діб, показала свою ефективність та успішно застосовується в лікуванні раку передміхурової залози та метастатичного чи локорегіонарного рецидивів раку [164, 105]. Як результат, брахітерапія комплементарна методика кріохірургії в лікуванні РПЗ. Процедура імплантації голок  $I^{125}$  за даними деяких авторів проводиться одночасно з кріодеструкцією чи виконується черезшкірно

під контролем УЗД чи КТ після кріохірургії. Рекомендується імплантувати голки  $I^{125}$  безпосередньо на межі пухлини та здорових тканин. Кількість голок залежить від розміру пухлини, відстань між ними повинна складати 0,5 см [165].

Впровадження в клінічну практику абляційних технологій (радіочастотна [151], кріоабляція, у тому числі в комбінації з цитостатичною терапією,  $I^{125}$  [47, 54, 103, 164]) вважають перспективним напрямком, що дасть змогу покращити результати лікування цієї складної категорії хворих, але наразі цій проблемі присвячено лише поодинокі роботи.

Патютко Ю. І. [126] опублікував свій досвід лікування 30 пацієнтів з локально поширеними формами раку ПЗ із застосування кріоабляції та брахітерапії. У всіх пацієнтів було досягнуто ефективного контролю над болем, зниження рівня СА 19–9, підвищення активності у повсякденному житті, подовження життя. Корпан М. М. [99, 101] підсумувавши свій досвід у кріохірургії ПЗ, показав ефективність вказаної методики для всіх пацієнтів. Хи К. С. [166, 165] опублікували результати комбінованого застосування кріохірургії та брахітерапії з  $I^{125}$  у 49 пацієнтів з локально поширеним РПЗ. Згідно даних КТ через 3 місяці у більшості пацієнтів спостерігався некроз пухлини різного ступеня, повна відповідь, часткова відповідь, стабілізація, і прогресування спостерігались у 20,4 %, 38,8 %, 30,6 % і 10,2 % відповідно.

### **1.7 Критерії ефективності застосування кріоабляції при пухлинних ураженнях підшлункової залози**

Підсумовуючи результати досліджень, можна сформулювати переваги кріохірургічного методу [55, 8, 11]:

1. Повне руйнування заданого об'єму тканини.
2. Низький травматизм.
3. Зниження об'єму крововтрати.

4. Помітний гемостатичний ефект, що дозволяє зупинити кровотечі із пухлин, що розпадаються.
5. Метод є абластичним, дисемінація злоякісних пухлин виключається.
6. Метод добре комбінується з усіма видами ад'ювантної терапії та звичайними хірургічними маніпуляціями.
7. Можливе проведення численних циклів впливу.
8. Кріохірургічний метод відносно безпечний та простий у використанні.
9. Розширює можливості радикального лікування.
10. Можливі імунні реакції організму проти клітин, що збереглись, та рецидивних злоякісних клітин.

Ефективність кріохірургії залежить від повноти кріоабляції пухлини. Локорегіонарне прогресування пухлини найчастіше зумовлене недостатнім обсягом кріоабляції. Температура нижче  $-40^{\circ}\text{C}$  прийнята необхідною для гарантії деструкції пухлини. Тому, що на декілька міліметрів зовнішньої межі льодяного шару не мають летальної температури. Тому обов'язково необхідно при проведенні кріоабляції захоплювати тканини навколо пухлини на 1 см [108, 142]. Однак враховуючи невеликі розміри ПЗ, та те, що пухлина в нерезектабельних випадках займає майже весь її об'єм, і тотальне заморожування ПЗ звичайно підвищує рівень ускладнень. В таких випадках автори радять застосовувати імплантації 125-йоду. Метастатичне ураження печінки є незалежним прогностичним фактором і супроводжується несприятливим прогнозом.

За даними дослідження Патютко Ю. І. (2007) кріоабляція пухлини ПЗ супроводжується помітним симптоматичним ефектом: повне зникнення болі – у 54,6 % хворих, зниження інтенсивності больового синдрому відмічено у 38,6 % хворих. У 6,8 % хворих клінічного ефекту від кріодії не наступило [47]. Ряд авторів описують кореляцію між ступенем больового синдрому і прогнозом у хворих з пухлинними ураженнями ПЗ. Так, в проспективному рандомізованому дослідженні Lillemoє K. D. і співав. (1996) показано, що

зменшення больового синдрому корелює зі збільшенням виживаності [107]. На сьогодні стандартом терапії больового синдрому у хворих пухлинними ураженнями ПЗ є використання нестероїдних протизапальних препаратів у сполученні з опіатами. Однак у ряді випадків (особливо при ретроперитонеальній інвазії пухлини) больовий синдром не купується, крім того, використання опіоїдів має багато побічних ефектів.

Таким чином, кріохірургія посідає стійке визначне місце в системі лікування багатьох захворювань і має великі перспективи для подальшого розвитку. Такий прорив стане запорукою успіху в застосуванні кріохірургічних втручань у радикальному та паліативному лікуванні злоякісних та доброякісних захворювань організму людини.

Однак аналізуючи сучасні світові дані кріодії на підшлункову залозу залишається багато невирішених та дискутабельних питань. Зокрема не чітко визначені показання та протипоказання при деструкції головки ПЗ. Не визначені температурні та часові режими в залежності від локалізації пухлини, не встановлена роль судинної ізоляції, не визначені поняття кріотравми і кріоабляції.

В зв'язку з цим, не дивлячись на досягнення вагомих результатів в застосуванні низьких температур при лікуванні злоякісних пухлин ПЗ, тема дисертації є актуальною на етапі розвитку сучасної панкреатології.

## **1.8 Доцільність застосування паліативних резекцій в лікуванні злоякісних пухлин підшлункової залози**

На даний час відкритою залишається дискусія в порівнянні результатів виживаності та якості життя після паліативних резекцій ПЗ та ці ж показники після шунтуючих операцій та/чи абляційних втручань. Є думка, що висока кількість ускладнень при паліативних резекціях ПЗ призводять до відтермінування чи повної відміни хіміо/променевої/таргентної терапії, що в

свою чергу впливає, а саме зменшує показники виживаності даної категорії пацієнтів. Ряд дослідників висловлюють переконання про доцільність застосування лише ХРТ у пацієнтів з місцевопоширеним РПЗ (інколи – в поєднанні з абляційними методиками) [103, 134, 149]. Водночас, є дані інших авторів, які показують, що паліативні резекції, виконані з приводу РПЗ, призводять до збільшення виживаності та покращення якості життя в порівнянні з шунтуючими операціями та ХРТ. З дослідження Reinders M. et al. [132] відомо, що 2-річна виживаність після паліативних ПДР та після шунтуючих операцій становила відповідно 24 % та 2 %. Lillemo K. et al. [107] вказують схожі результати – 16 та 8 % відповідно. Якість життя хворих в обох дослідженнях не оцінювали. Kuhlmann K. Et al. [104] показали, що післяопераційна летальність та ускладнення після R1 резекцій та шунтуючих операцій у хворих з місцевопоширеним РПЗ за своїми результатами не відрізняються, а виживаність значно вища після шунтуючих операцій (15,8 та 9,5 міс. відповідно). Проаналізувавши результати досліджень різних авторів, таких як Hugnier M. et al. [84, 98], які показують вищий рівень післяопераційної летальності, суттєво нижчу медіану виживаності (8,8 міс), вищі показники частоти ускладнень (35 %) в групі хворих, яким було виконано шунтуючі оперативні втручання, в порівнянні з групою хворих, які перенесли резекцію ПЗ, навіть при метастатичному ураженні регіонарних чи віддалених ЛВ. Але Schniewind B. Et al. [141] показали вищу якість життя після шунтуючих операцій ніж після паліативних резекцій ПЗ. Однак в інших дослідженнях доведено, що якість життя та виживаність хворих після паліативних резекцій ПЗ була значно вища, ніж після шунтуючих операцій [102, 147].

Таким чином, потребує подальшого вивчення порівняльний аналіз співвідношення виживаності та якості життя після паліативних резекцій ПЗ в комбінації з кріоабляційним методом та шунтуючих операцій.

Підсумовуючи сучасні світові дані кріохірургічного лікування пухлин підшлункової залози залишається багато невирішених та дискутабельних

питань. Зокрема недостатньо вивчені, не чітко сформульовані показання та протипоказання для застосування кріоабляційної методики. Не визначені часові режими в залежності від локалізації пухлини, не встановлена роль судинної ізоляції, особливості її застосування та ефективність дії кріогенних температур на тканину та пухлину ПЗ, результативність. Не визначене поняття кріотравми.

Вищевикладене дозволяє вважати удосконалення технологій кріохірургічного лікування хворих з пухлинними ураженнями ПЗ актуальною медичною та соціальною задачею.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Дронов А. И. Исторические аспекты физиологии оперированной поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, А. И. Горлач, Р. Д. Добуш // Хирургия. Восточная Европа. – 2013. – № 2 (06). – С. 127–137.

2. Дронов О. І. Хірургічні та онкологічні проблеми лікування раку підшлункової залози, ускладненого жовтяницею / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Університетська клініка. – 2007. – № 1 (том 3). – С. 37–41.

3. Дронов А. И. Хронический панкреатит как фактор риска развития рака поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Д. И. Хоменко, А. А. Скомаровский, А. И. Горлач, Р. Д. Добуш, С. В. Земсков, А. В. Дзыгар // Хирургия Украины. – 2013. – № 3. – С. 112–116.

4. Добуш Р. Д. Механізми деструкції тканин при застосуванні низьких температур / Р. Д. Добуш, К. О. Ліходей, Є. С. Козачук // Український науково–медичний молодіжний журнал. Тези конференції. Спеціальний випуск. – 2012. – № 1. – С. 137–138.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ

#### 2.1 Загальна характеристика досліджуваних хворих

В основу роботи покладено аналіз клінічного матеріалу результатів лікування 93 хворих на РПЗ, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі хірургії захворювань печінки, підшлункової залози та жовчних шляхів імені В. С. Земскова на базі Київської міської клінічної лікарні № 10, що є клінічною базою кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця за період з 2006 по 2017 роки.

Хворих було розділено на дві групи: група I (основна) – 48 хворих на РПЗ, яким виконувалися оперативні втручання з використанням кріоабляційної методики. Група II (порівняльна) – 45 хворих на РПЗ, яким виконувалися оперативні втручання без використання кріоабляційної методики. Кожна з груп була розділена на дві підгрупи. Пацієнти I групи розділені на підгрупи Ia та Ib, Ia – 23 хворих на РПЗ з нерезектабельними пухлинами (T4N1M0-1), яким виконувалась кріоабляція пухлини ПЗ (тіла, хвоста, тотальне ураження) як самостійний метод та в комбінації з шунтуючими операціями; Ib – 25 хворих на РПЗ (T3-4N0-1M0-1), яким виконані паліативні хірургічні втручання, R-2 резекції в комбінації з кріоабляцією. Пацієнти II групи розділені на підгрупу IIa та IIб, IIa – 21 хворих на РПЗ з нерезектабельними пухлинами (T4N1M0-1), яким виконана експлоративна лапаротомія або симптоматичні операції без використання кріоабляційної методики; IIб – 24 хворих на РПЗ (T3-4N0-1M0-1), яким виконані паліативні оперативні втручання, R1-2 резекції без використання кріоабляційної методики. Паліативні резекції носили вимушений циторедуктивний характер, оскільки проводились за життєвими показами у пацієнтів з ускладненнями пухлинного процесу (розпад пухлини з шлунково-

кишковою кровотечею тощо), на фоні тяжкого загального стану, що не дозволяло розширити радикальність оперативного втручання. В основу розподілу хворих покладений вид оперативного втручання, який було застосовано в кожній підгрупі.

Представлені групи були репрезентативні за віком і статтю. Розподіл хворих за статтю та віком, наведений у табл. 2.1 та 2.2.

Таблиця 2.1

### Розподіл хворих за статтю та віком в підгрупах Іа та Іа

Вік, років	Підгрупа Іа		Підгрупа Іа	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
20–29 абс (%)	–	–	–	1 (1,1)
30–39 абс (%)	–	1 (1,1)	–	–
40–49 абс (%)	2 (2,1)	1 (1,1)	2 (2,1)	5 (5,3)
50–59 абс (%)	4 (4,3)	1 (1,1)	4 (4,3)	–
60–70 абс (%)	4 (4,3)	4 (4,3)	4 (4,3)	3 (3,2)
Більше 70 абс (%)	4 (4,3)	2 (2,1)	1 (1,1)	1 (1,1)
Всього абс (%)	14 (15,0)	9 (9,7)	11 (11,8)	10 (10,7)
	23 (24,7)		21 (22,6)	
$p(\chi^2)$ (стать)	$p=0,570$			

Таблиця 2.2

### Розподіл хворих за статтю та віком в підгрупах Іб та Іб

Вік, років	Підгрупа Іб		Підгрупа Іб	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
20–29 абс (%)	–	1 (1,1)	–	–
30–39 абс (%)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)
40–49 абс (%)	1 (1,1)	2 (2,1)	2 (2,1)	5 (5,3)
50–59 абс (%)	1 (1,1)	7 (7,5)	2 (2,1)	4 (4,3)
60–70 абс (%)	5 (5,3)	5 (5,3)	3 (3,2)	5 (5,3)
Більше 70 абс (%)	–	1 (1,1)	1 (1,1)	–
Всього абс (%)	8 (8,6)	17 (18,2)	9 (9,6)	15 (16,0)
	25 (26,9)		24 (25,8)	
$P(\chi^2)$ (стать)	$p=0,686$			

Висока соціально-економічна значущість проблеми доведена високим відсотком працездатних осіб серед хворих досліджуваних груп – 53,7 % (25–59 років).

Розподіл загальної кількості досліджуваних хворих за віком та статтю представлений на рис 2.1.

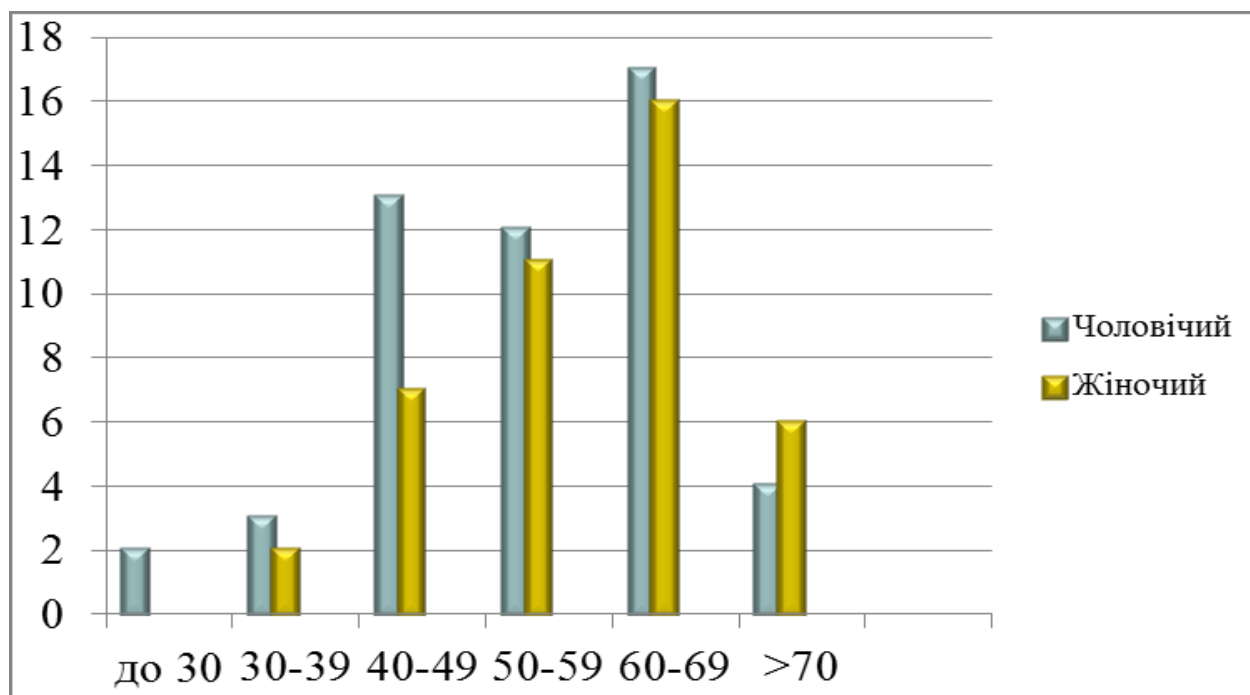


Рис. 2.1 Розподіл хворих за віком та статтю

Середній вік хворих підгрупи Ia складав  $61,4 \pm 11,5$  р., підгрупи IIa –  $54,4 \pm 12,4$  р. ( $p_{Ia-IIa} = 0,06$ ), підгрупи Ib –  $56,3 \pm 12,1$  р. та підгрупи IIb –  $54,7 \pm 9,6$  р. ( $p_{Ib-IIb} = 0,612$ ). Із загальної кількості хворих чоловіків – 51 (54,8%) і жінок – 42 (45,2%), середній вік хворих складав  $56,7 \pm 11,4$  років.

У 34 (36,5 %) хворих пухлина уражала головку ПЗ, головку та тіло – 5 (5,4%) хворих, тіло – 21 (22,6%) хворий, тіло та хвіст – 13 (14%), хвіст – 2 (2,1%), тотальне ураження ПЗ – у 18 (19,4%) хворих. Розподіл хворих за локалізацією пухлини ПЗ по групам, наведені у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

**Розподіл хворих за локалізацією пухлин ПЗ**

Локалізація пухлини	Підгрупа Іа	Підгрупа Іа	Підгрупа Іб	Підгрупа Іб
Голівка, абс (%)	–	6 (28,6%)	16 (64%)	12 (50%)
Тіло – голівка, абс (%)	3 (13,1%)	–	1 (4%)	1 (4,2%)
Тіло, абс (%)	9 (39,1%)	5 (23,8%)	3 (12%)	4 (16,6%)
Тіло – хвіст, абс (%)	4 (17,4%)	4 (19%)	2 (8%)	3 (12,5%)
Хвіст, абс (%)	–	2 (9,6%)	–	–
Тотальне ураження, абс (%)	7 (30,4%)	4 (19%)	3 (12%)	4 (16,7%)
Всього, абс (%)	23 (100%)	21 (100%)	25 (100%)	24 (100%)

Протокол мікроскопічного дослідження при РПЗ містив верифікацію гістологічного типу пухлини, ступінь злоякісності (диференціювання). В роботі використана TNM класифікація злоякісних пухлин ПЗ Міжнародного протиракового союзу (7-а редакція 2009 рік), у всіх хворих морфологічно пухлина була представлена аденокарциномою різного ступеня диференціювання. Хворі з нейроендокринними пухлинами та злоякісними кістозними неоплазмами не були включені до дослідження. Розподіл хворих за стадіями злоякісних пухлин наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

**Стадії злоякісних пухлин у хворих досліджуваних груп**

Стадія	Підгрупа Іа	Підгрупа Іа	Підгрупа Іб	Підгрупа Іб
III	–	–	16 (64 %)	11 (46 %)
IV	23 (100 %)	21 (100 %)	9 (36 %)	13 (54 %)
Всього	23 (100 %)	21 (100 %)	25 (100 %)	24 (100 %)
$p (\chi^2)$	$p_{Ia-IIa}=1,00$		$p_{Ib-IIb}=0,201$	

Розмір пухлини за даними УЗД, МРТ, СКТ коливався від 3,5 до 8 см в діаметрі. Медіана розміру пухлини склала  $4,5 \pm 1,5$  см.

Всі хворі підгруп Іа та Іа до операції відмічали больовий синдром. Середнє значення рівня больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (VAS) склало  $4,8 \pm 1,3$ .

Розповсюдженість пухлинного процесу у хворих досліджуваних груп наведено в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

**Розповсюдженість пухлинного процесу у хворих досліджуваних підгруп**

Розповсюдженість пухлинного процесу РПЗ	Підгрупа Іа	Підгрупа Іа	Підгрупа Іб	Підгрупа Іб
Метастази в печінку	12 (52,2 %)	11(52,3 %)	4 (16 %)	5 (20,8 %)
Канцероматоз очеревини	4 (17,3 %)	9 (42,8 %)	–	–
Метастази у легені	–	1(4,7 %)	–	–
Метастази в післяопераційний рубець	–	–	–	1 (4,1 %)
Метастази у лімфатичні вузли	–	–	3 (12 %)	4 (16,6 %)
Всього	16 (69,5 %)	21(100 %)	7 (28 %)	12 (50 %)

В процесі перед- і післяопераційного обстеження хворих були встановлені різного роду супутні захворювання, які наведені в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

**Характер супутньої патології у хворих досліджуваних підгруп**

Захворювання	Підгрупа Іа	Підгрупа Іа	Підгрупа Іб	Підгрупа Іб
Гіпертонічна хвороба	3 (13,0 %)	2 (9,5 %)	3 (12,0 %)	4(16,6 %)
Ішемічна хвороба серця	14 (60,8 %)	10 (47,6 %)	11(44,0 %)	9(37,5 %)
Цироз печінки	1 (4,3 %)	2 (9,5 %)	2 (8,0 %)	–
Хронічний гепатит	3 (13,0 %)	6 (28,5 %)	14(56,0 %)	8(33,3 %)
Жовчнокам'яна хвороба	–	1 (4,7 %)	2 (8,0 %)	1(4,1 %)
Хронічний гастродуоденіт з ерозіями	10 (43,4 %)	11(52,3 %)	11(44,0 %)	9(37,5 %)
Цукровий діабет	2 (8,6 %)	1(4,7 %)	2 (8,0 %)	4(16,6 %)

Різниця за характером супутньої патології між підгрупами Іа-Іа та Іб-Іб статистично не значима ( $p>0,05$ ). Характер оперативних втручань, виконаних хворим основної підгрупи Іа, наведений у табл. 2.7.

Таблиця 2.7

**Характер та кількість оперативних втручань, виконаних  
у хворих основної підгрупи Ia (n = 23)**

Характер оперативного втручання	Кількість операцій
Кріоабляція пухлини ПЗ як самостійний метод. Біопсія пухлини	6 (26 %)
Рекріоабляція пухлини ПЗ	1 (4,4 %)
Кріоабляція пухлини ПЗ. Холедоходуоденостомія	1 (4,4 %)
Кріоабляція пухлини ПЗ. Гастроентеростомія	6 (26 %)
Кріоабляція пухлини ПЗ. Холедоходуодено- та гастроентеростомія	3 (13 %)
Кріоабляція пухлини ПЗ та метастазів печінки	3 (13 %)
Кріоабляція пухлини ПЗ. Резекція великого сальника з метастатичним конгломератом	1 (4,4 %)
Холецистектомія. Гепатикоеюностомія. Кріоабляція пухлини ПЗ	2 (8,8 %)
Всього	23 (100 %)

Необхідно акцентувати увагу, що пухлини у великої частки хворих, яким виконували кріоабляцію, як в якості самостійного методу, так і в поєднанні з шунтуючими операціями, були нерезектабельними. Виконання мінімального паліативного оперативного втручання у таких хворих вважалося раніше недоцільним і навіть небезпечним для життя.

Рекріоабляцію пухлини ПЗ виконано одній хворій підгрупи Ia.

Характер оперативних втручань, що були виконані хворим порівняльної підгрупи IIa, наведений у табл. 2.8.

Таблиця 2.8

**Характер та кількість оперативних втручань, що були виконані хворим порівняльної підгрупи Іа (n = 21)**

Характер оперативного втручання	Кількість операцій
Експлоративні лапаротомії з біопсією пухлини	15 (71,4 %)
Діагностична лапароскопія з біопсією пухлини	5 (23,8 %)
Ілеотрансверзостомія. Біопсія пухлини	1 (4,8 %)
Всього	21 (100 %)

Характер оперативних втручань, що були виконані хворим основної підгрупи Іб, наведений у табл. 2.9.

Таблиця 2.9

**Характер та кількість оперативних втручань, що були виконані хворим основної підгрупи Іб (n = 25)**

Характер оперативного втручання	Кількість операцій
ПДР з кріоабляцією резидуальної пухлини ворітної вени, нижньої порожнистої вени, верхньої брижової вени, метастазів печінки, черевного стовбуру	7 (28 %)
	1
	3
	1
	2
Трансекція головки підшлункової залози з кріоабляцією пухлини тіла та хвоста ПЗ	1 (4 %)
ПДР з попередньою кріоабляцією пухлини ПЗ	2 (8 %)
Субтотальна дистальна резекція ПЗ. Спленектомія. Гастректомія. Резекція чревного стовбуру. Кріоабляція резидуальної пухлини ворітної вени, ложа пухлини	1 (4 %)
Субтотальна проксимальна резекція ПЗ з кріоабляцією резидуальної пухлини ворітної вени, хвоста ПЗ, метастазів печінки	4 (16 %)
	1
	1

Продовж. табл. 2.9

Тотальна панкреатектомія. Спленектомія. Кріоабляція резидуальної пухлини ворітної вени	1 (4 %)
ПДР з зовнішньою панкреатикостомою. Кріоабляція резидуальної пухлини ворітної вени, кукси ПЗ	9 (36 %)
Всього	25 (100 %)

Характер та кількість оперативних втручань, що були виконані хворим порівняльної підгрупи Пб, наведений у табл. 2.10.

Таблиця 2.10

**Характер та кількість оперативних втручань, що були виконані у хворих порівняльної підгрупи Пб (n=24)**

Характер оперативного втручання	Кількість операцій
Паліативна розширена ПДР з резекцією стінки ворітної вени	10 (41,7%)
	5
Тотальна панкреатектомія з комбінованими резекціями (спленектомія, гастректомія, резекція печінки, резекція та протезування судин, лімфаденектомія)	8 (33,3%)
Субтотальна дистальна резекція ПЗ з комбінованими резекціями	4 (16,6%)
Резекція тіла ПЗ + гастректомія, лівобічна нефректомія, резекція товстої кишки, висічення пухлинного конгломерату бокової стінки живота	1 (4,2%)
ПДР з зовнішньою панкреатикостомою + резекція та протезування ворітної вени, спленектомія, гастректомія, розширена лімфаденектомія	1 (4,2%)
Всього	24 (100%)

Хворим підгрупи Іб, при виконанні R2 резекцій, операція доповнювалась кріоабляцією резидуальних пухлинних вогнищ (ворітної вени (рис. 2.2, 2.3), верхньої брижової вени (рис. 2.4), одиничних метастазів печінки, кукси ПЗ при неможливості або недоцільності виконання ТПЕ). Підґрунтям для виконання кріоабляції судинної стінки ворітної та брижової вени були експериментальні роботи, в яких доведено, що при заморозці ворітної вени відбувається лише



несуттєве зниження кровотоку в ній, випадків оклюзії, розриву чи дилатації вени в період після деструкції відсутні, при гістологічному дослідженні стінки вени суттєвих змін в ній не виявлялося [111].



Рис. 2.2 Резидуальна пухлина стінки ворітній вени

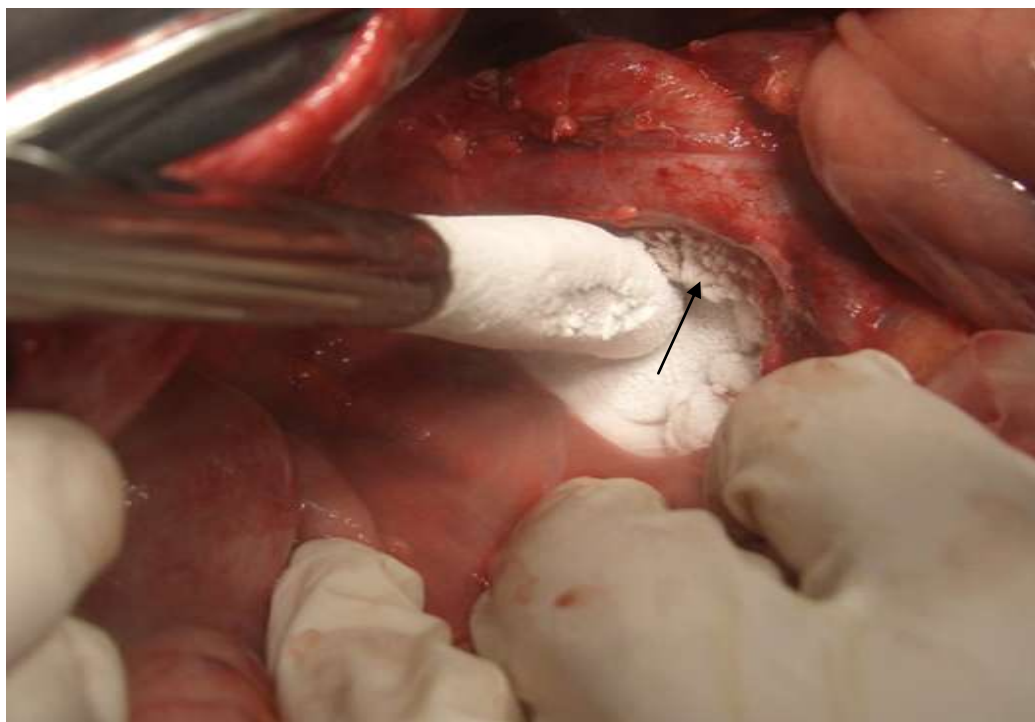


Рис. 2.3 Кріоабляція резидуальної пухлини стінки ворітної вени

Кріоабляцію судин, що уражена пухлиною, здійснювали наступним чином. Після видалення гастродуоденопанкреатичного комплексу та лімфодисекції, проводили припинення кровотоку по судині з використанням судинних затискачів. Виконували кріоабляцію. Швидкість заморожування була  $100\pm 10^{\circ}\text{C}$  на хв, температура деструкції  $-180^{\circ}\text{C}$ , час впливу – 5 хв (використовували одноразові цикли заморожування) з наступним відтаюванням з швидкістю  $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ , діаметр аплікатора залежав від розміру пухлини.

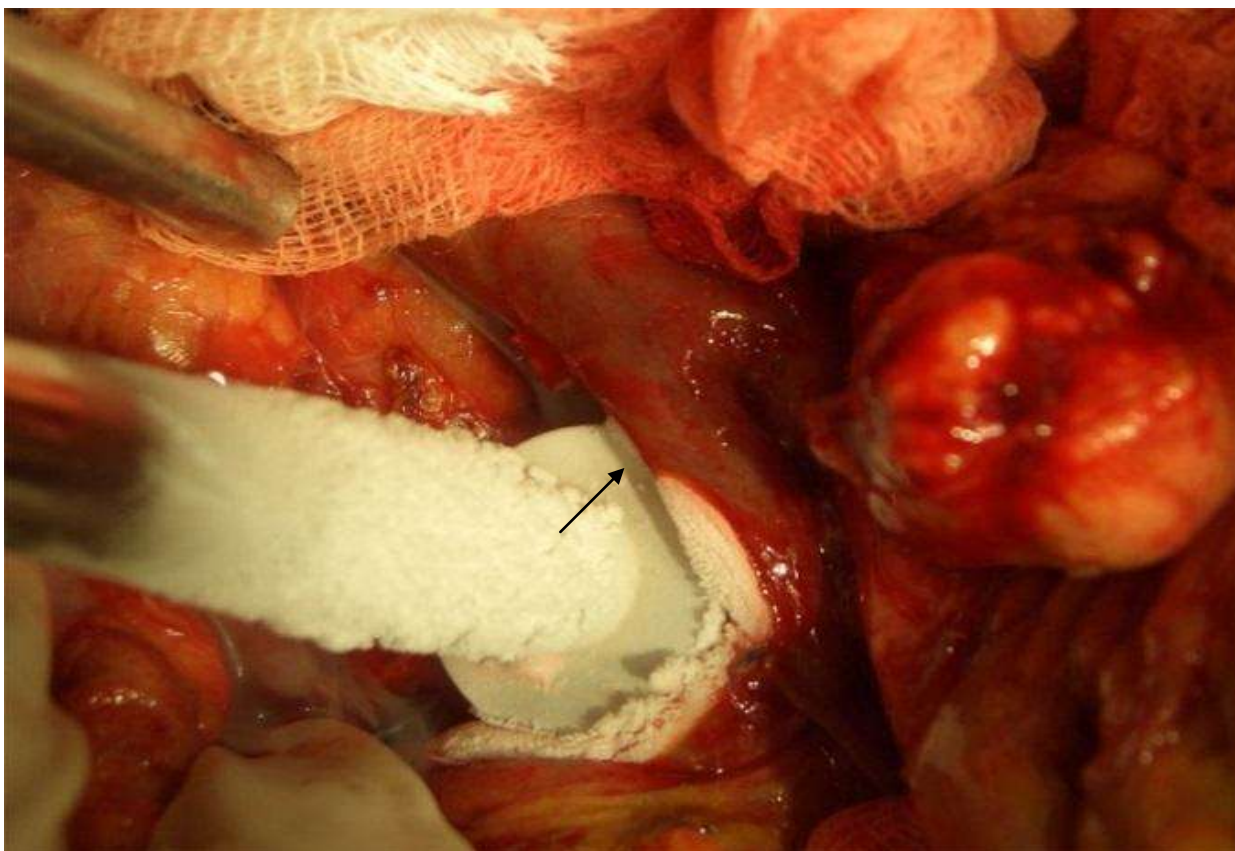


Рис. 2.4 Кріоабляція резидуальної пухлини верхньої брижової вени

Втручання на магістральних судинах під час резекції ПЗ було виконано у 36 хворих підгрупи Іб та ІІб (підгрупа Іб – 22 хворих, яким виконувалася кріоабляція резидуальної пухлини судин та підгрупа ІІб – 14 хворих, яким виконувалась резекція судин з ендопротезуванням (рис. 2.5) та резекцією стінки ворітної вени.

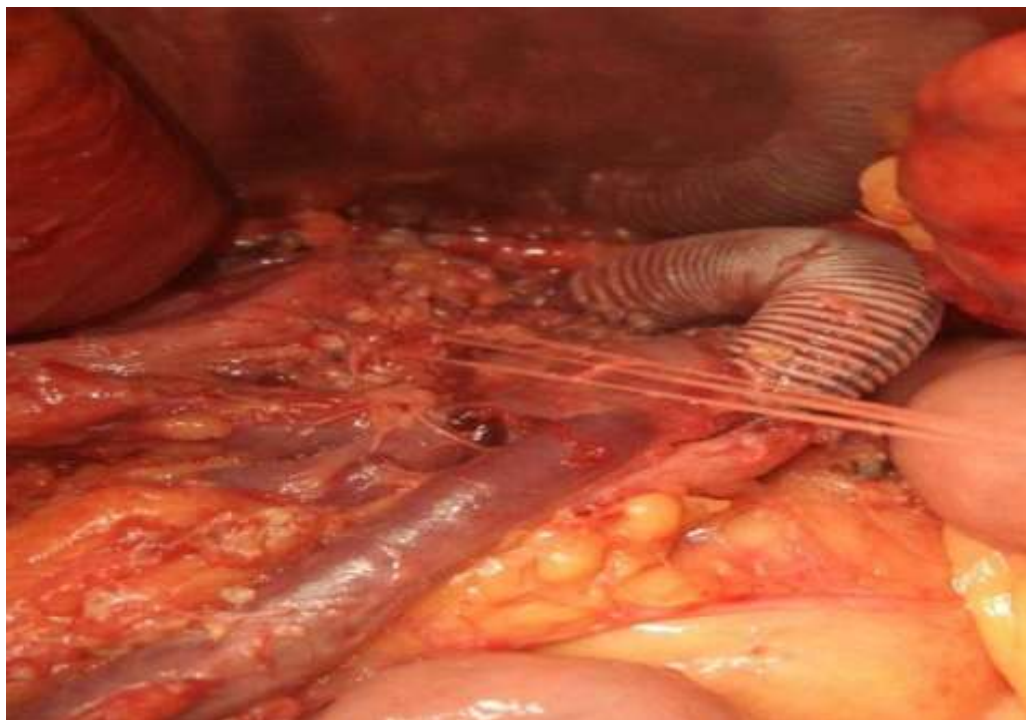


Рис. 2.5 Резекція ворітної вени з ендопротезуванням  
при дистальних субтотальних резекціях

При розширеній паліативній ПДР перетинання ПЗ виконували зліва від ВБВ, проводили розсічення фасції Героти, скелетування загальної та власної печінкової артерії, черевного стовбуру та лімфаденектомію з аортокавального простору. Разом з оточуючими тканинами проводили видалення лімфатичних вузлів загальної та власної печінкової артерії (8а, 8р), черевного стовбуру (9), гепатодуоденальної зв'язки (12а1,а2, 12б1,б2, 12с, 12р1,р2,н), лімфатичні вузли навколо ВБА 14 (а–d), передньобоквої поверхні аорти та НПВ (16 а2, 16 б1) разом з фасцією Героти.

При ТПЕ, що наведено на рис. 2.6, додатково виконували видалення парааортальних лімфатичних вузлів до аортального отвору діафрагми.

При наявності по лінії резекції ПЗ клітин пухлини виконували ререзекцію тіла/тіла-хвоста ПЗ (до 95 % паренхіми – субтотальна резекція ПЗ). Реконструктивний етап ПДР за Whipple включав формування інвагінаційного панкреатоєюноанастомозу за методикою проф. О. І. Дронова (пат. No 44014 А

22.01.01 15.01.02 Бюл. № 1), гепатикосюно- та гастроентероанастомозів на єдиній, ізольованій за Ру, ретроколярній петлі тонкої кишки.

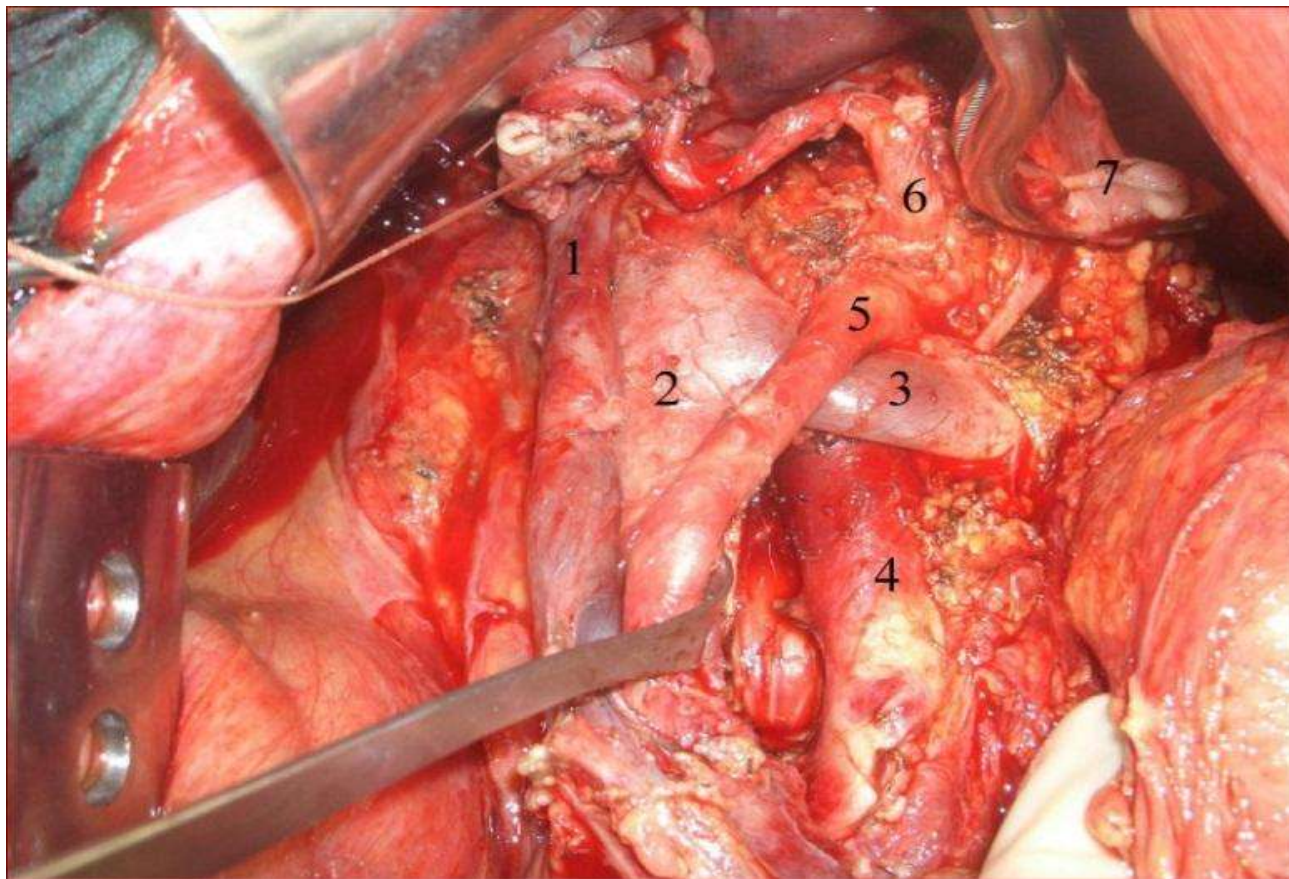


Рис. 2.6 Розширена тотальна панкреатектомія +гастректомія:

- 1 – ворітна вена; 2 – нижня порожниста вена; 3 – ліва ниркова вена;  
4 – аорта; 5 – верхня брижова артерія; 6 – черевний стовбур;  
7 – стравохід

Дистальна резекція полягала у відсіченні ПЗ лівіше мезентеріальних судин (приблизно 40 % паренхіми залози), субтотальна дистальна резекція – видалення 80-95 % паренхіми залози (рис. 2.7).

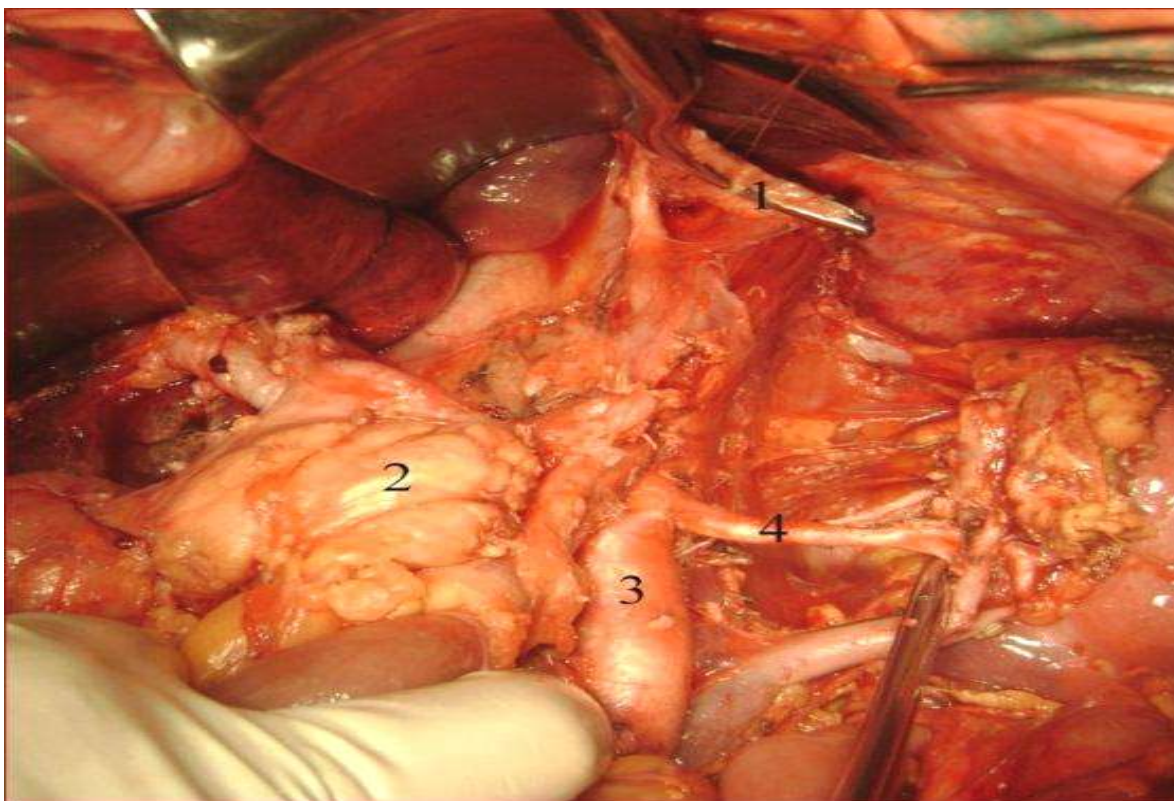


Рис. 2.7 Дистальна резекція підшлункової залози з спленектомією та гастректомією:

1 – стравохід; 2 – головка підшлункової залози; 3 – аорта; 4 – ліва ниркова артерія

Таким чином, основна підгрупа Ia та порівняльна підгрупа IIa і відповідно основна підгрупа Ib та порівняльна підгрупа IIb групи були ідентичні за клінічними ознаками: характером основної та супутньої патології, віком, статтю, обсягом оперативних втручань. Середній термін спостереження за хворими, яким виконано оперативні втручання, склав 26 міс (7-98 міс).

## **2.2 Методика проведення кріоабляції пухлинних уражень підшлункової залози**

Методика виконання кріоабляції у всіх хворих, незалежно від локалізації пухлини, істотних відмінностей не має і зводиться до наступного. Після поширеного розтину черевної порожнини верхньосерединним лапаротомним

доступом виконувалася ревізія з підтвердженням діагнозу та оцінка розповсюдження пухлинного процесу. Потім виконували розкриття сальникової сумки, звільнення передньої поверхні новоутворення з послідуочим накладенням на нього аплікатора кріохірургічної установки «Кріо-Пульс» (рис. 2.8) таким чином, щоб охолоджуюча поверхня останнього щільно прилягала до органу. Розмір кріогенного аплікатора підбирали залежно від розміру і форми пухлини з урахуванням майбутньої зони деструкції. Протягом 1 хвилини температуру аплікатора знижували до заданої (зазвичай мінус  $185\pm 5^{\circ}\text{C}$ ) і фіксували її протягом 7 хвилин в ділянці тіла і хвоста та 10 хвилин в ділянці головки ПЗ, що зумовлено більш інтенсивним кровопостачанням. Час кріодії вираховували за виведеною нами формулою, яка наведена в розділі 4. Контроль за динамікою росту зони заморожування здійснювався прямим виміром за допомогою мірного циркуля. Час кріодії реєстрували секундоміром.



Рис. 2.8 Установка кріохірургічна універсальна «Кріо-Пульс»

Потім аплікатор відігривали, згідно характеристик апарату, протягом 2 хв., віднімали від пухлинної тканини, подальший відігрів зони деструкції відбувався спонтанно. У випадках, коли були потрібні додаткові хірургічні втручання, відразу після зняття кріохірургічного аплікатора з пухлинної поверхні, її накривали серветкою (щоб запобігти примерзанню навколишніх тканин, особливо кишківника та шлунка) і накладали необхідні анастомози. За час створення анастомозів відбувався повний відігрів зони деструкції, після чого встановлювали дренажі до місця деструкції, анастомозів з подальшим пошаровим ушиванням черевної порожнини. За проведеною методикою при пухлинних процесах, що виходять за межі анатомічної структури органа або при тотальному його ураженні, виконували деструкцію з декількох точок послідовно, щоб перекрити зону пухлинного росту. При цьому виконували абляцію в одній з точок органу, а потім, відігривали аплікатор і не чекаючи відігривання зони деструкції переставляли на сусідню ділянку залози таким чином, щоб поширення фронту низькотемпературного впливу перекривав попередню зону деструкції по типу, «олімпійських кілець».

Крім зазначених методик кріохірургічного лікування, використовували метод кріоабляції пухлини ПЗ подвійним та потрійним циклом, що включає в себе деструкцію пухлини за описаною раніше методикою, з повним відігривом зони деструкції, з повним повтором режиму деструкції в тому ж місці. Дану методику застосовували, коли зона льодового шару на передній поверхні візуально захоплювала всю поверхню пухлини, але не було впевненості в повноті деструкції тканин на всю глибину пухлини. Також дана методика застосовувалась у випадку вrostання або інтимного прилягання пухлини до аорти чи інших магістральних судин, оскільки потужний кровотік не дозволяє досягти потрібного температурного режиму в проекції великих судин, що може сприяти неповній деструкції пухлини. Розподіл кріоабляційного методу в підгрупі Іа та Іб за кількістю виконання циклів наведені на рис 2.9 і 2.10.

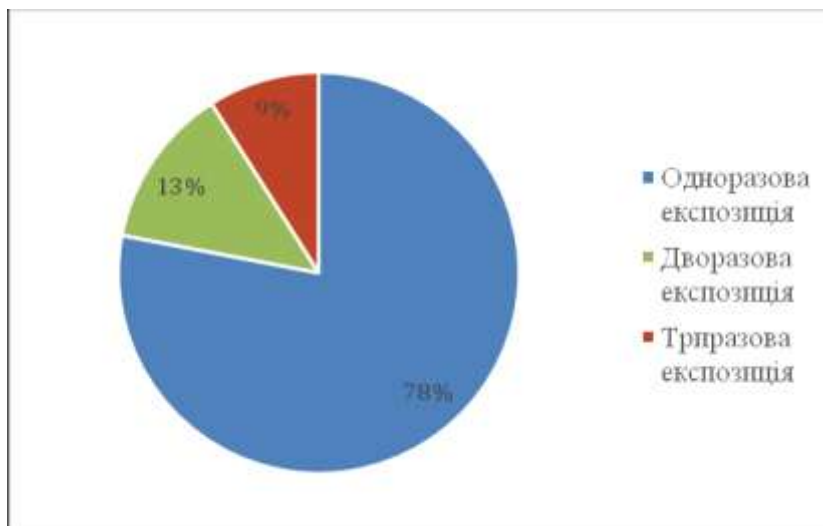


Рис. 2.9 Розподіл кріоабляційного методу в підгрупі Іа за кількістю виконаних експозицій

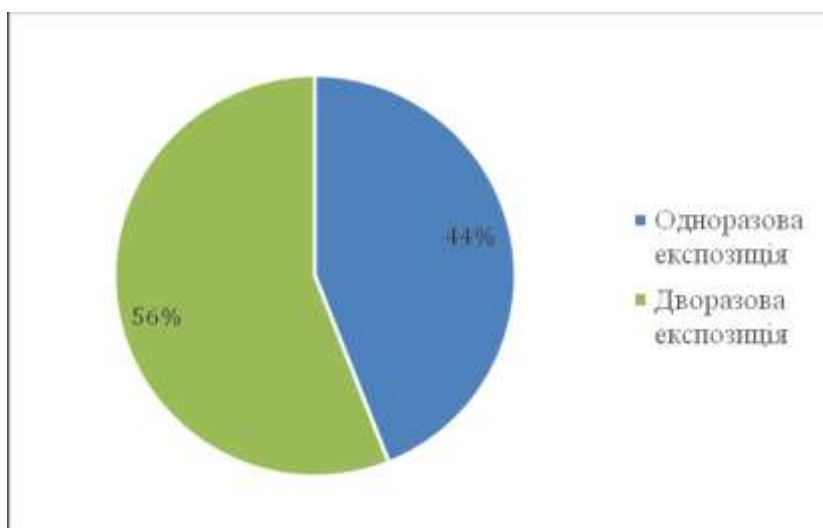


Рис. 2.10 Розподіл кріоабляційного методу в підгрупі Іб з а кількістю виконаних експозицій

Як видно із вищевикладеного, планування кріооперації та вибір оптимальних параметрів режимів кріоабляції потребує деяких навиків та досвіду, однак в цілому методика достатньо проста і може бути виконана в спеціалізованих закладах.



### 2.3 Методи обстеження хворих

Перед проведенням будь-яких досліджень та лікувальних заходів, всі хворі надавали інформовану згоду згідно до протоколу, затвердженому етичним комітетом НМУ імені О. О. Богомольця та КМКЛ № 10.

Всім пацієнтам досліджуваних груп виконували комплекс лабораторних та інструментальних методів дослідження. Лабораторні дослідження включали в себе: загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, біохімічний аналіз крові, коагулограму, пухлинні маркери сироватки крові (СЕА, СА–19-9).

Біохімічний аналіз крові включав визначення: концентрації глюкози в цільній капілярній та венозній крові глюкозооксидазним методом; загального білка за біуретовою реакцією; загального, прямого та непрямого білірубину за методом Ієндрашека-Гросса; активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази кінетичним методом;  $\alpha$ -амілази за методом Каравея; сечовини за кольоровою реакцією Яффе. Спектр біохімічних аналізів крові проводили з використанням біохімічних аналізаторів фірми “BRAVO” (Італія).

Згортальну систему крові (протромбіновий індекс та час, концентрацію фібрину, фібриногену, АЧТВ, час згортання) визначали на коагулометрі фірми «СОЛАР», Україна.

Активність діастази в сечі визначали за методом Каравея.

Ультрасонографія проводилась всім хворим на апараті Logiq  $\alpha$ 100 MR, “Acuson XP 128–10m” фірми General Electric, США. Інтраопераційний моніторинг, пункційні та дренуючі втручання під контролем ультрасонографічного дослідження.

Фіброезофагогастродуоденоскопія та ЕРПХГ проводили за допомогою апарату фіброгастродуоденоскопом “Fuginon PS2-HS”, Японія.

КТ у хворих досліджуваних груп виконували на рентгенівському комп'ютерному томографі “SeleCT SP” виробництва фірми “PICKER”. Більшості пацієнтів підгрупи Іб та ІІб виконували МСКТ на апараті SOMATOM Sensation 40 SLICE. Шести хворим групи Іб та ІІб була виконана ПЕТ на апараті ECAT EXACT–47, “Siemens”.

Розповсюдження крижаного валу під час кріоабляції вимірювали за допомогою циркуля та лінійки.

За допомогою Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) протоколу проводили оцінку відповіді резидуальної пухлини на лікування. Оцінка базується на вимірюванні розмірів вогнищ до та після лікування [156].

Якість життя хворих досліджуваних груп оцінювали за допомогою опитувальника SF–36. 36 пунктів згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування, рольова діяльність, інтенсивність болю, загальне здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування, емоційний стан та психічне здоров'я. Шкали опитувальника умовно розподілені на два показника: фізичний та психічний компонент здоров'я. Показники кожної шкали складені таким чином, що чим вище значення показника (від 0 до 100) – тим краща оцінка по вибраній шкалі.

Ступінь больового синдрому оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (Visual Analog Scale, VAS) і цифрова рейтингова шкала (Numerical Rating Scale, NRS).

Радикальність резекцій ПЗ, виконаних з приводу злоякісних новоутворень, оцінювали, використовуючи фактор *R*: *R0* – лінія резекції макроскопічно незмінена тканина ПЗ, мікроскопічно – без пухлинних клітин; *R1* – лінія резекції макроскопічно незміненої тканини, мікроскопічно – наявні клітини пухлини, *R2* – лінія резекції по тканині пухлини, що видно макроскопічно.

Ступінь хірургічних ускладнень оцінювали за класифікацією Clavien-Dindo 1992 р. Класифікація включає V ступенів ускладнень. До I ступеню ускладнень відносять будь-які відхилення від нормального післяопераційного перебігу, що не потребують медикаментозного лікування або хірургічного, ендоскопічного, радіологічного втручання. Дозволене терапевтичне лікування та лікування раньової інфекції. II ступінь – потрібне лікування у вигляді гемотрансфузії, ентерального або парентерального харчування. III ступінь ускладнень – потребує хірургічного, ендоскопічного або радіологічного втручання. IV – життєвонебезпечні ускладнення, поліорганна недостатність, що потребують інтенсивної терапії в умовах реанімації. V ступінь ускладнень – смерть хворого.

В роботі застосовували класифікацію лімфатичних вузлів згідно General Rules for Cancer of the Pancreas defined by the Japan Pancreas Society, 5th eng.ed. (2009).

Морфологічні дослідження містили гістологічні та імуногістохімічні дослідження. Матеріалом дослідження були зразки незміненої тканини та пухлини ПЗ в різні терміни післяопераційного періоду після використання кріоабляційної методики. Зразки ПЗ занурювали для належної фіксації в нейтральний 10 % забуферений (рН 7,2) ізотонічний розчин формаліну. Гістологічна провідка, як і заливка в парафін, була стандартною, згідно рекомендацій класиків гістологічних досліджень (Г. А. Меркулов, Е.Пірс) [42, 49]. Гістологічні блоки різали на санному мікротомі, попередньо охолоджуючи блоки до мінус 5°–7°С. Зафарбовували гістологічні зрізи гематоксиліном та еозином за стандартною методикою. Фотодокументацію проводили на мікроскопі Zeiss Axios 40, використовуючи програму AxioVision 4.8.

Мікроскопічне дослідження при РПЗ включало верифікацію гістологічного типу пухлини, ступінь диференціювання, стадію пухлинного процесу за системою рTNM, наявність пухлинної інвазії, стан видалених ЛВ.

Інформація про кожного хворого досліджуваних груп, зібрана в електронній базі даних. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми STATISTICA v7.0 [7]. Порівняльний аналіз за якісними ознаками проведений з використанням критерію  $\chi^2$  з поправкою Йейтса чи точного критерію Фішера. Описова статистика містила розрахунок медіани, мінімального і максимального значення ознак. Різниця між ознаками вважалася достовірною при значеннях  $p < 0,05$ .

Таким чином, сукупна вибірка, включена у дослідження є репрезентативною за кількісним та якісним складом, а використані в роботі методи дослідження забезпечують вирішення поставлених завдань.

## РОЗДІЛ 3

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ КРІОГЕННИХ ТЕМПЕРАТУР НА ТКАНИНУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

#### 3.1 Матеріали та методи експериментальних досліджень

Аналізуючи існуючі літературні джерела, виявлено суперечливі дані експериментальних досліджень кріоабляції ПЗ на тваринах. Зокрема, вказано на те, що експериментальні тварини помирають протягом 1-3 діб після локальної кріоабляції  $-180^{\circ}\text{C}$  [12, 38]. Тому нами було вирішено провести власне експериментальне дослідження.

Постановка експерименту відповідала загальним етичним принципам експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики [41].

Матеріалом нашого дослідження служили зразки тканини ПЗ білих статевозрілих щурів породи Wistar, в кількості 20 особин, вагою 270-390 грамів. Вибір даного виду тварин зумовлений тим, що вони належать до всеїдних ссавців, і, таким чином, процеси травлення, а також процеси ураження та регенерації тканин шлунково-кишкового тракту, мають спільні з людиною особливості [12]. Тварин утримували в умовах віварію на стандартному раціоні. За 24 години до початку експерименту щури мали вільний доступ до води, однак не отримували їжу.

Тварин наркотизували тіопенталом натрію (70 мг/кг, внутрішньом'язево). Операцію щурам здійснювали наступним чином. Виконували лапаротомію. Після чого панкреатодуоденальний комплекс виводили в рану. Аплікаційною методикою виконували кріоабляцію рідким азотом ПЗ з експозицією 4-5 хв. Після повного самостійного розморожування зашивали операційну рану.

Щурів забивали через 2 доби, а також через 1, 2 і 3 тижні після постановки експерименту. Зразки ПЗ занурювали для належної фіксації в нейтральний 10% забуферений (рН 7,2) ізотонічний розчин формаліну. Гістологічна проводка, як і заливка в парафін, була стандартною, згідно рекомендацій класиків гістологічних досліджень (Г.А.Меркулов, Е.Пірс) [42, 49].

На санному мікротомі різали гістологічні блоки, які попередньо були охолоджені до мінус 5°-7° С. Фарбування гістологічних зрізів виконували гематоксилином та еозином згідно стандартній методиці. Фотодокументація проводилася на мікроскопі Zeiss Axios 40, з програмним забезпеченням AxioVision 4.8.

### **3.2 Результати власних досліджень**

Протягом часу експерименту вижили всі щурі. Тобто факт дії кріогенних температур на тканину ПЗ не призводить до летальних наслідків ні в «гострому», ні в «хронічному» періоді експерименту. Під час розтину трупів піддослідних особин не було виявлено інших, окрім очікуваних макроскопічних змін. Так як макроскопічні зміни органів гепатопанкреатодуоденальної зони носили переважно реактивний, стандартний і прогнозований характер, зосередимося на особливостях, виявлених мікроскопічно, на 2-й день, а також наприкінці 1-го, 2-го та 3-го тижня експерименту.

Ми виходили з того, що основні зміни відбуваються, як результат розмерзання глибоко заморожених структур. Тому термін «кріоабляція» вживатимемо з розумінням того, що деструкція відбувається, власне, під час розмерзання, тобто після кріовпливу. Хоча окрім «посткріоабляційних» змін ми виявили ознаки самого кріовпливу також.

Під час заливки зразків тканин в парафін, а особливо під час різки парафінових блоків, матеріал видався нам більш щільним і крихким. Це явище

було характерне для матеріалу, забраного від щурів на 2-й день експерименту і майже не зустрічалось вже через тиждень, а на кінець 2-го і, тим більше, 3-го тижня експерименту було повністю відсутнє. Процес випаровування рідкого азоту спричиняє процес сублімації замороженої води, що на молекулярному рівні є причиною певної дегідратації тканин. В подальшому тканини гідратуються, насичуються водою до звичного рівня. Тому тканина під час різки препаратів на 2-й і 3-й тиждень експерименту втрачає властивість «бути пересушеною». Як проміжний висновок з цього спостереження можна зауважити, що процес розмерзання після кріовпливу супроводжується дегідратацією, яка однак не сягає рівня коагуляції. Гідратація, тобто, відводнення тканин триває до 1-го тижня, однак навіть при наявності деструктивних змін, ми не спостерігали переходу в колікваційний некроз.

### **3.2.1 Друга доба експерименту**

Морфологічні зміни в ПЗ щурів на кінець другої доби мали неспецифічний, однак характерний вигляд (рис. 3.1). Так, мав місце достатньо виражений інтерстиціальний набряк. Часточки ПЗ вільно лежать в набряклому пухкому інтерстиції, не прилягають одна до одної. В кожній, окремо лежачій часточці, мала місце дрібна артеріола та гілочка панкреатичної протоки.

Тканина часточок набуває більш базофільних властивостей. Має місце не лише інтерстиційний, але й інтралобулярний набряк. Тому кожна окремо взята часточка виглядає як би з множинними тріщинами, а сама паренхіма є більш конденсованою. Аналогічні властивості базофілії та конденсації набувають стінки більш великих панкреатичних протоків.

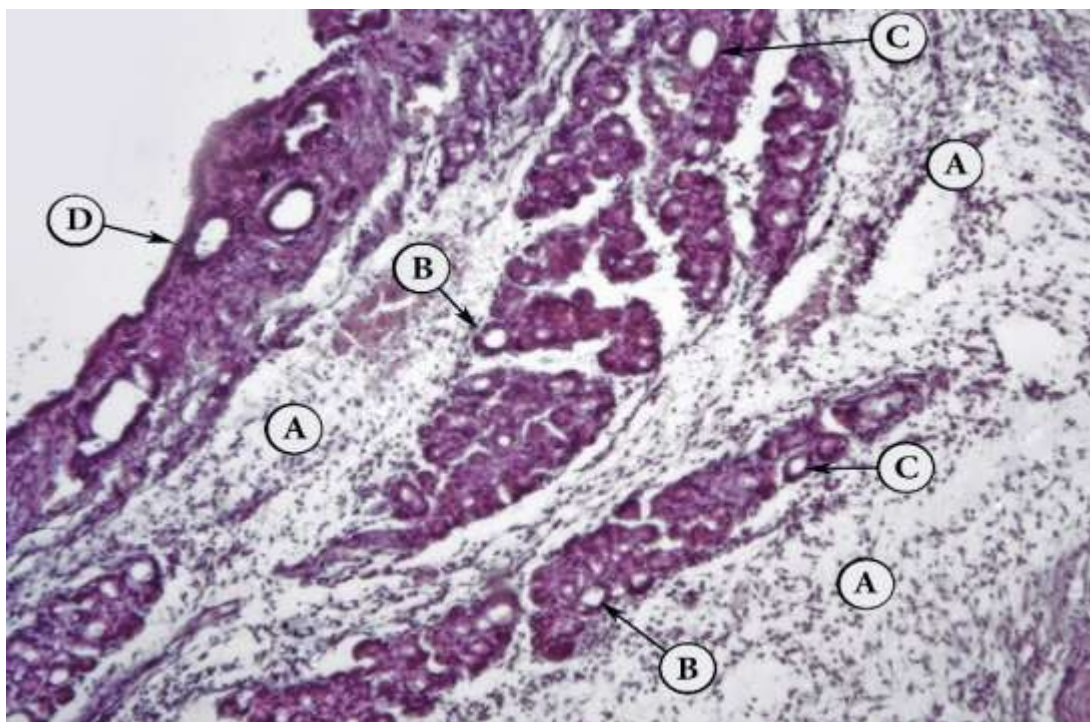


Рис. 3.1 Реакція на розмерзання структурних компонентів.

Кінець другої доби. Г.–Е., зб. 100х.:

А – інтерстиціальний набряк; В – долькова артеріола;

С – просвіт гілочки панкреатичної протоки

На великому збільшенні (400х.) можна детальніше розглянути багату базофільними білками набрякову рідину в інтерстиційному просторі, її клітинний вміст – переважно лімфоцити та еозинофіли, а також схильність багатой білком набрякової рідини до преципітації (рис. 3.2 та рис. 3.3). Базофільність цитоплазми паренхіматозних структур сягає рівня базофільності ядер, які, в свою чергу, зморщуються, хроматин підлягає конденсації, а самі ядра переживають процес каріопікнозу. В судинах мікроциркулярного русла спостерігаємо розволокнення базофілію сполучнотканинного каркасу (рис. 3.3), крайове стояння формених елементів крові в артеріолах та запусніння венул. Місцями, в області масивного крайового стояння в артеріолах, спостерігали мікротромбози, однак без оклюзії просвіту судин.



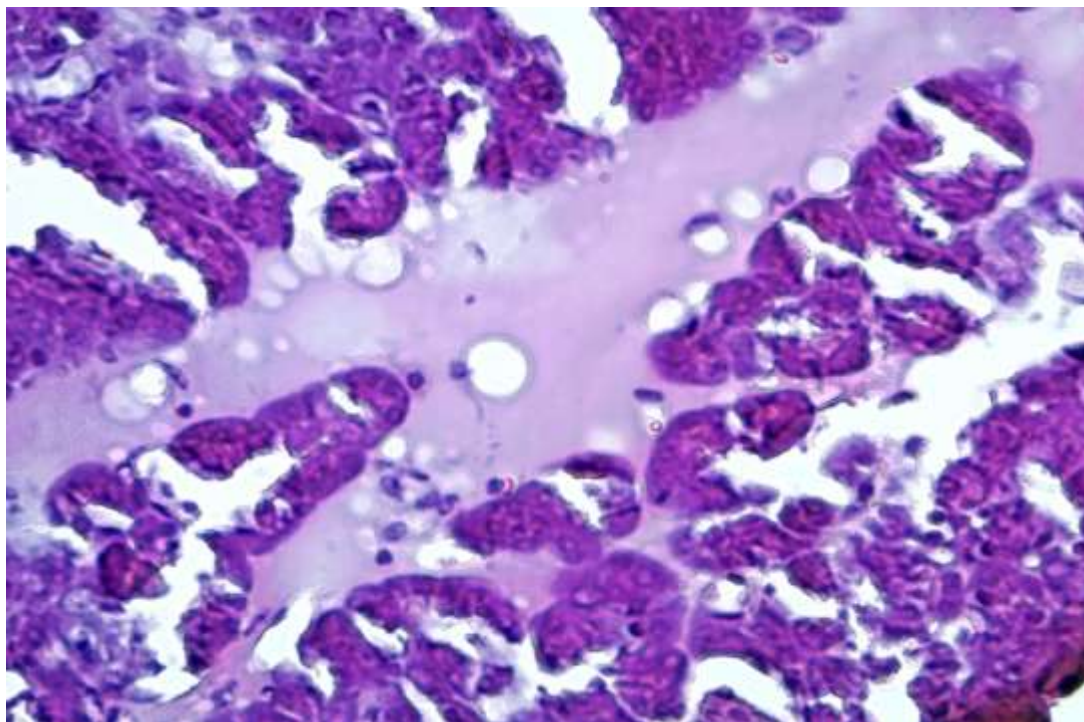


Рис. 3.2 Плазморагія в інтерстиціальний простір. Базофільність цитоплазми паренхіматозних структур. Кінець другої доби. Г.–Е., зб. 400х.

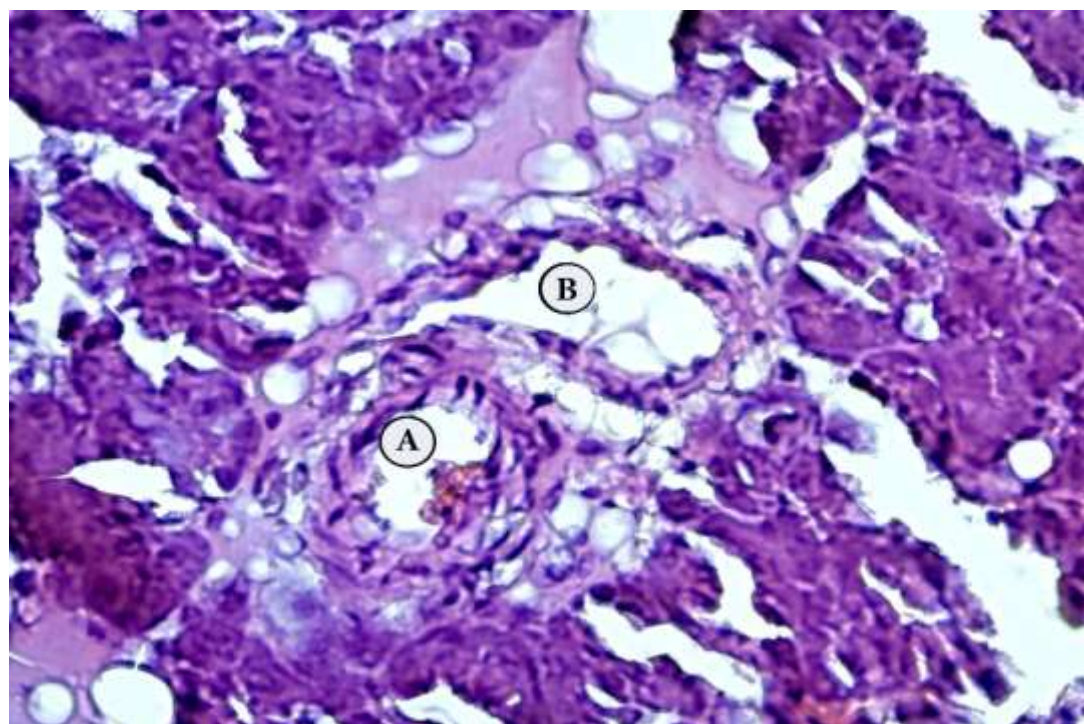


Рис. 3.3 Плазморагія за межі судини. Мікротромбоз.

Кінець другої доби. Г.–Е., зб. 400х.:

А – крайове стояння формених елементів крові в артеріолах; В – запустіння венул

Таким чином, можна допустити патогенетичний і морфологічний зв'язок між дегідратацією паренхіми і гідратацією стромального каркасу на 2-гу добу експерименту.

Парапанкреатична клітковина зі своїми жировим та сполучнотканинним компонентами теж підлягає набряку (рис. 3.4). Однак, білковий вміст набрякової рідини тут менший, а клітинна інфільтрація – лімфоцити, макрофаги, еозинофіли – значно інтенсивніша, ніж в інтерстиції ПЗ. Дегідратована тканина ПЗ відрізняється за своєю щільністю від парапанкреатичної клітковини.

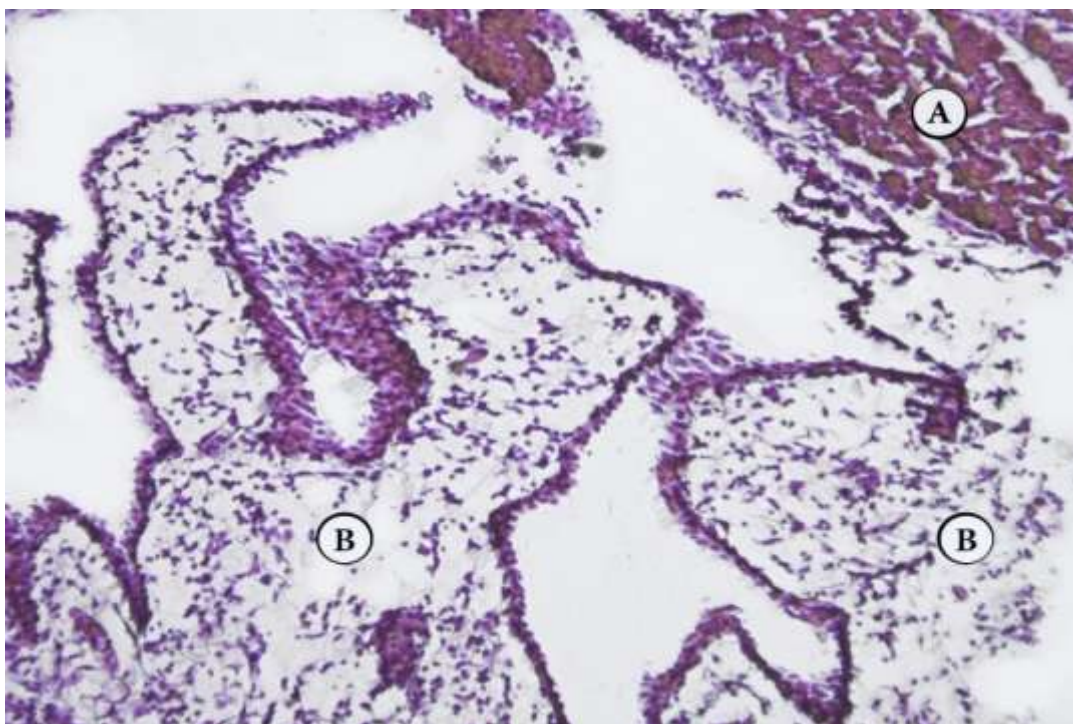


Рис. 3.4 Набряк та інфільтрація парапанкреатичної клітковини.

Кінець другої доби. Г.–Е., зб. 70 х.:

А – дегідратована тканина підшлункової залози; В – набряк парапанкреатичної клітковини

Цікавою є реакція ендотеліальної вистилки мікроциркуляторного русла, коли окремі ендотеліоцити перестають бути розпластаними, бо їх цитоплазма

скупчується максимально близько коло ядра. Однак ми не спостерігали явища злущування ендотеліальної судинної вистилки.

Реакцію більш великих судин на кріовплив-розмерзання демонструє рис. 3.5. Зауважуємо базофільність структур сполучнотканинного каркасу дрібних артерій, стаз та складж формених елементів в їх просвіті, запусіння дрібних вен, анаксіальне накопичення еритроцитів, багатої на білок плазми та пристінкові мікротромбози без перекривання просвіту судини. Підшлункова залоза демонструє вже описані властивості.

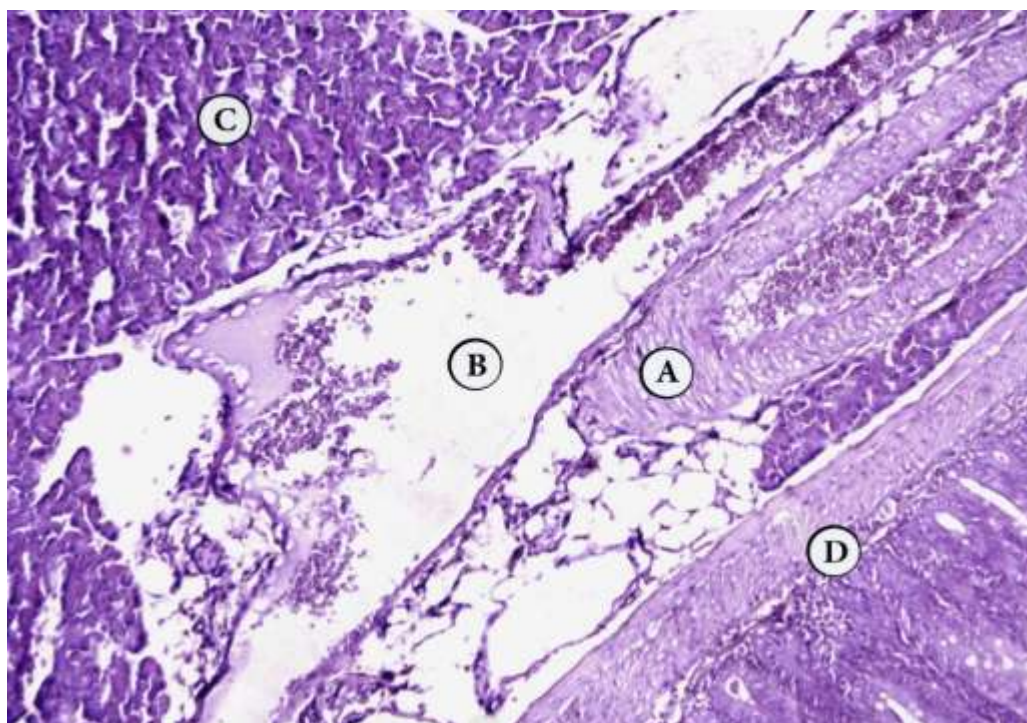


Рис. 3.5 Реакція судинного русла. Кінець другої доби. Г.–Е., зб. 70х.:

А – базофільність дрібних артерій; В – запусіння дрібних вен;  
С – підшлункова залоза; D – пристінкові мікротромби

Таким чином на кінець 2-ї доби експерименту ми спостерігали досить характерні, хоча і неспецифічні зміни в підшлунковій залозі та оточуючих тканинах. Ці властивості морфогенетично пов'язані з супутньою сублімацією рідкого компонента паренхіматозних структур, а також з його перерозподілом в

інтерстицій та парапанкреатичну клітковину. Наявність характерних клітин в транссудаті свідчить про задіяність імунної складової в описаних нами змінах.

### 3.2.2 Кінець 1-го тижня експерименту

В морфології змін в ПЗ на кінець 1-го тижня переважають деструктивні та дегенеративні процеси. Ці зміни накладаються на попередньо описані і створюють картину, характерну для гострого завансованого ураження ПЗ, яке має всі характеристики гострого панкреатиту.

Так, продовжуються дисциркуляторні, дегідратаційно-набрякові процеси, які супроводжуються адгезивними перипроцесами.

З'являються ознаки некрозу паренхіми ПЗ, причому факт некрозу має прив'язку до часточкової будови органу таким чином, що одна часточка демонструє свою життєздатність (рис. 3.6), а та, що лежить поряд – некротичні чи паранекротичні зміни.

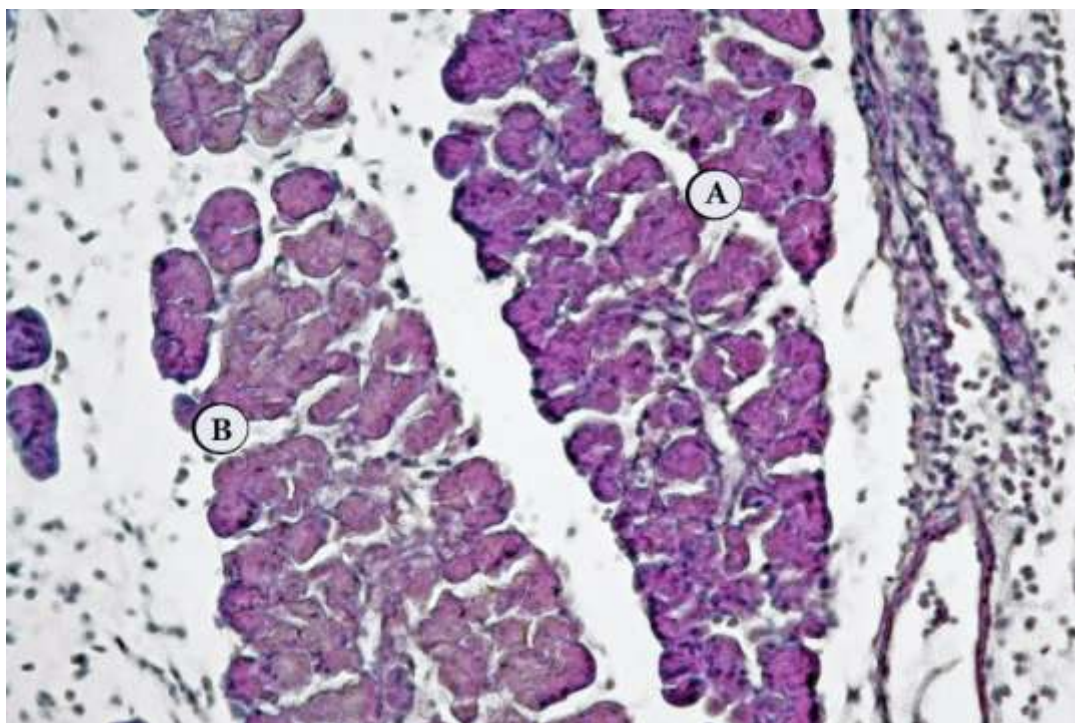


Рис. 3.6 Дискретність деструктивних змін. Кінець першого тижня.

Г.–Е., зб. 100 х.:

А – часточка демонструє свою життєздатність; В – паранекротичні зміни

Характерно, що некроз (панекроз) супроводжується в першу чергу трансформацією ядер шляхом руйнування каріолеми, каріорексисом, дисперсією хроматину, який вільно розміщується в цитоплазмі звироднілих панкреатоцитів і надає некротизованим ділянкам характерний сірий відтінок на тлі базofilії.

Прогресування некротичних змін за існуючих умов може піти в бік коліквациї (рис. 3.7) із накопиченням в інтерстиції окремих обломків панкреатоцитів.

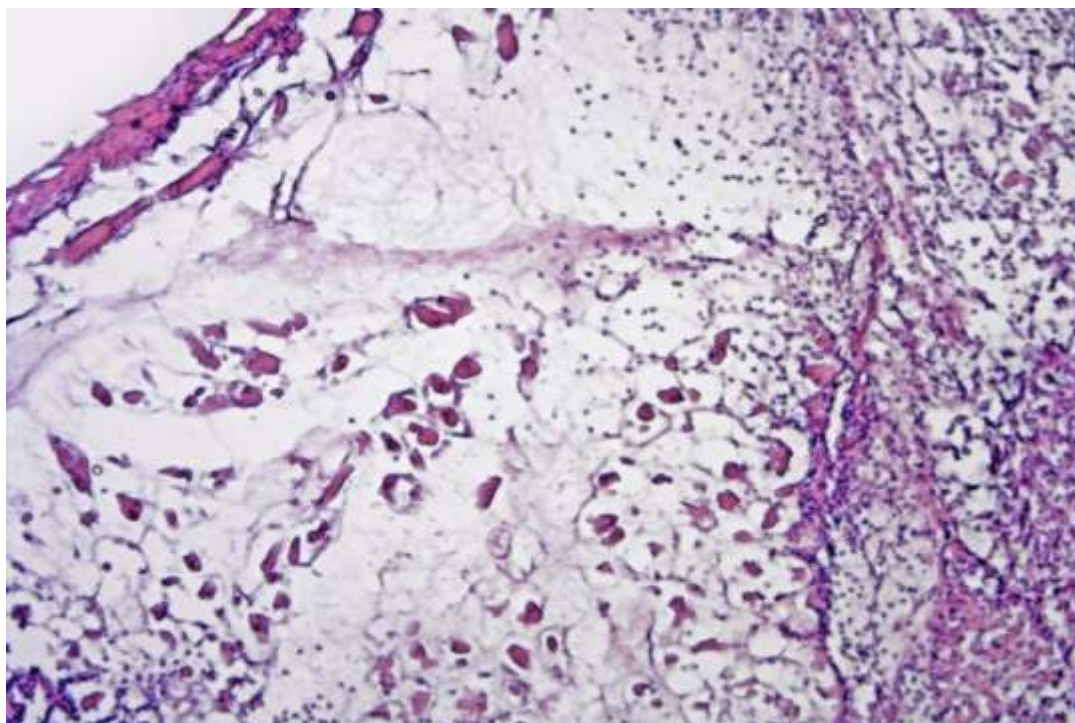


Рис. 3.7 Прогресування некротичних змін тканини ПЗ в бік коліквациї.

Г.–Е., зб. 100х

Місцями серед тканин ПЗ зрідка можна було зустріти мікроабсцеси (рис. 3.8), відмежовані від решти тканин демаркаційним валом.

В крупних протоках ПЗ, як і в залозах самих протоків спостерігаємо масивну десквамацію епітеліальних структур (рис. 3.9) з відповідною перидуктальною клітинною інфільтрацією.

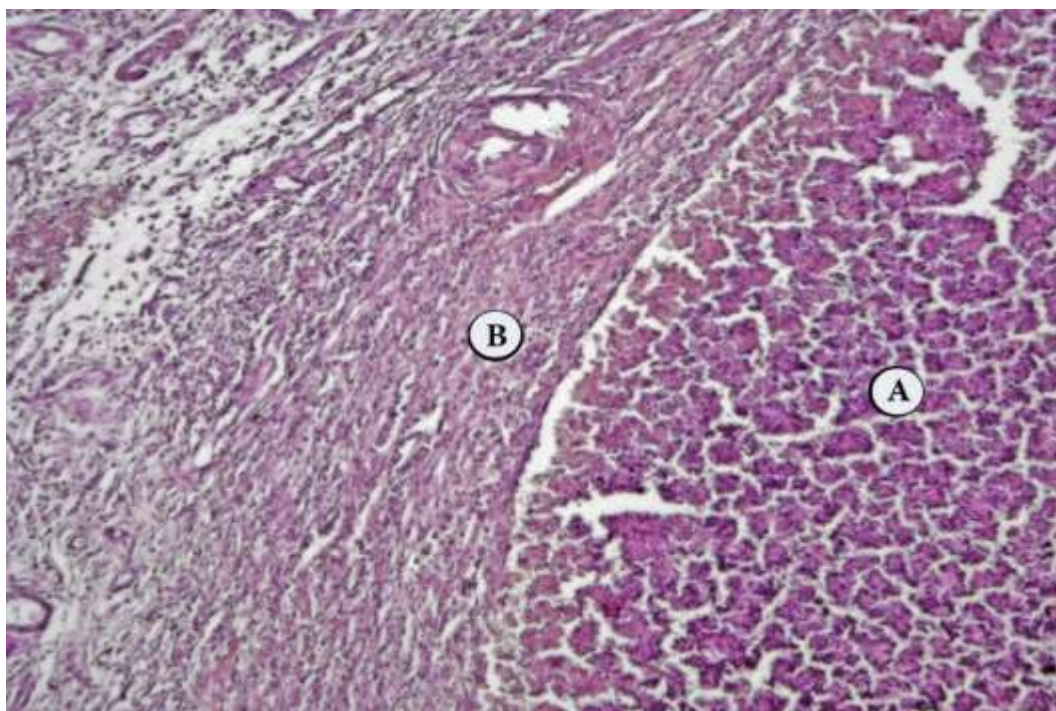


Рис. 3.8 Кінець першого тижня. Г.–Е., зб. 100х.:

А – абсцедування; В – демаркаційний вал

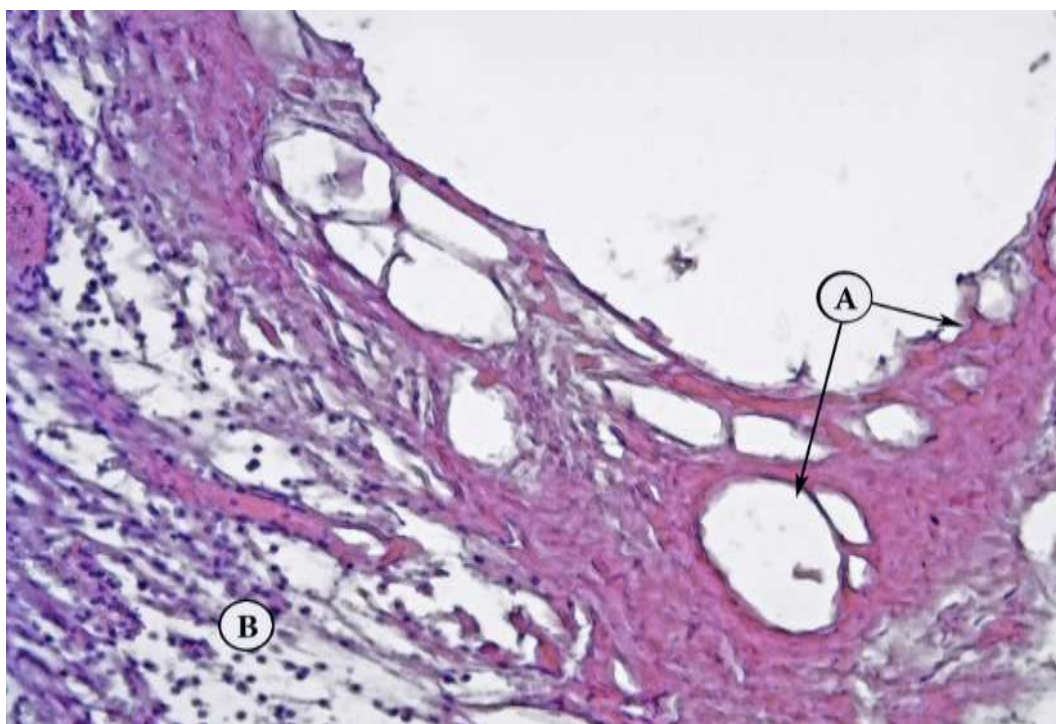


Рис. 3.9 Особливості структури некротизованого панкреатичного протока.

Кінець першого тижня. Г.–Е., зб 200х.:

А – масивна десквамація епітеліальних структур; В – перидуктальна клітинна інфільтрація

Транссудація плазми за межі судинного русла через тиждень після кріовпливу-розмерзання призводить до фібриноїдного просочування судинної стінки (рис. 3.10). Просочування носить концентричний рівномірний характер і проявляється в наявності явно оксифільних депозитів в товщі судинної стінки, які гомогенно зафарбовують судинний каркас, не виходячи за межі судини. Звертають увагу муфти паравазальних інфільтратів лейкоцитарного характеру.

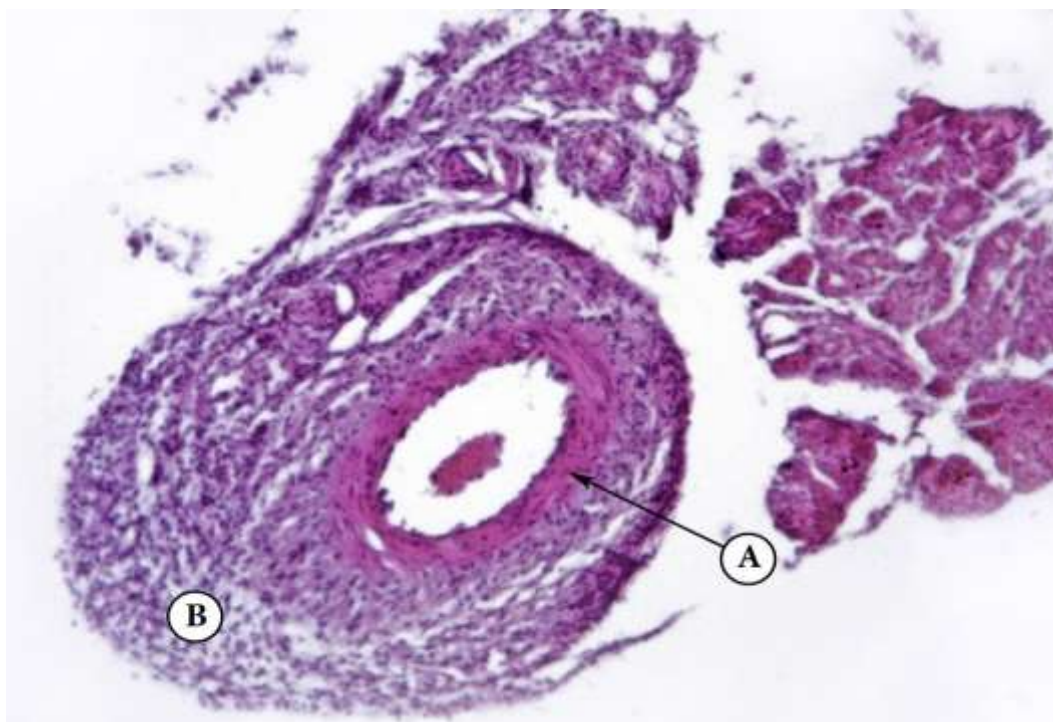


Рис. 3.10 Особливості судинних та навколосудинних реакцій.

Кінець першого тижня. Г.–Е., зб. 50х.:

А – фібриноїдне просочування судинної стінки; В – муфти паравазальних інфільтратів

Виходячи за межі судинного русла, фібрин і фібриноїди осідають на мікрофібрилах параканкреатичної та інтерстиціальної клітковини, створюючи аморфні поля оксифільного забарвлення (рис. 3.11). В цих полях на великому збільшенні мікроскопа вгадується ажурна сіточка новоутворених колагенових волокон, просочених фібрином, що є свідченням індукованого неофібрилогенезу, супроводжуваного фібриноїдною інфільтрацією.

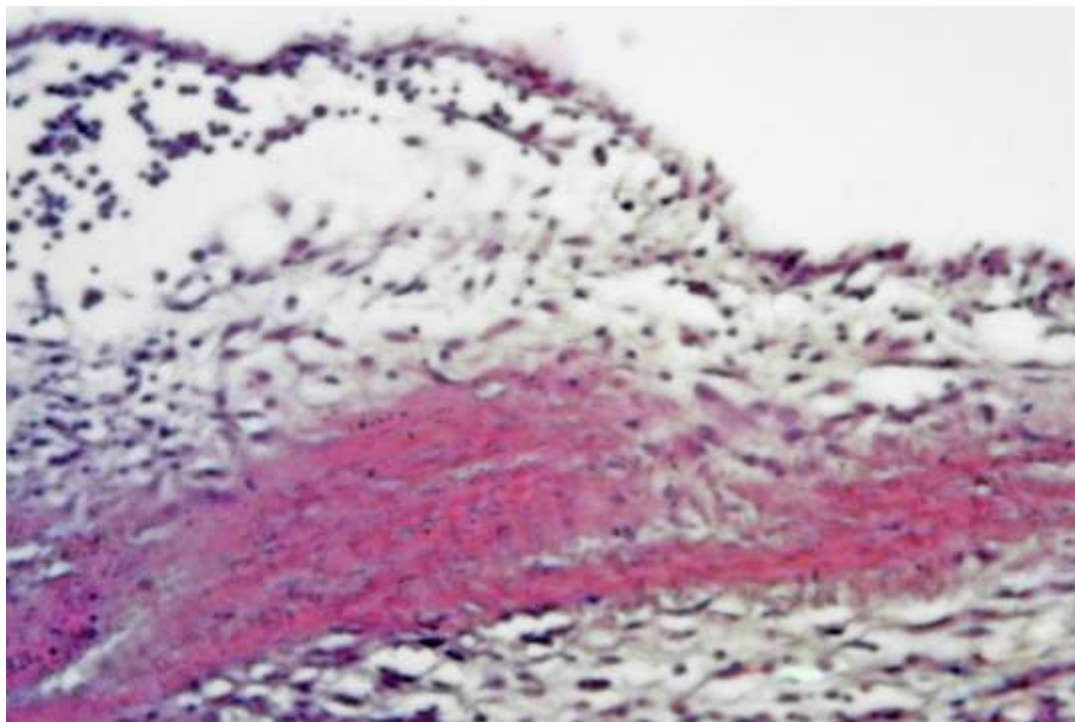


Рис. 3.11 Фібринозне просочування парапанкреатичної клітковини.  
Оксифільні аморфні поля. Кінець першого тижня. Г.–Е., зб. 100х

Острівці Лангерганса в матеріалі наших експериментів проявляють морфологічну і, ймовірно, функціональну резистентність у відношенні кріовпливу-розмерзання. Рис. 3.12 демонструє явні пошкодження екскреторної паренхіми ПЗ з мінімальними змінами в самому острівці.

Таким чином, вищеописані морфологічні особливості змін, що виникають в тканинах ПЗ на кінець 1-го тижня експерименту після кріовпливу-розмерзання свідчать про те що ці зміни носять реактивний характер. Максимум їх прояву спостерігали на тканинному рівні, з відповідною судинною реакцією, тобто на рівні гістіона. Послідовність морфологічних реакцій, їх морфогенез, розмаїття і в той же час унітарність описують картину гострого некротичного деструктивного панкреатиту. Ця картина є конгруентна до морфології гострого панкреатиту, який ми спостерігаємо в клініці і який викликаний характерними для людської популяції факторами. Тому, приймаючи до уваги умовність будь-якої моделі, ми стверджуємо, що кріовплив на тканину ПЗ в експерименті на щурах викликає картину гострого панкреатиту.



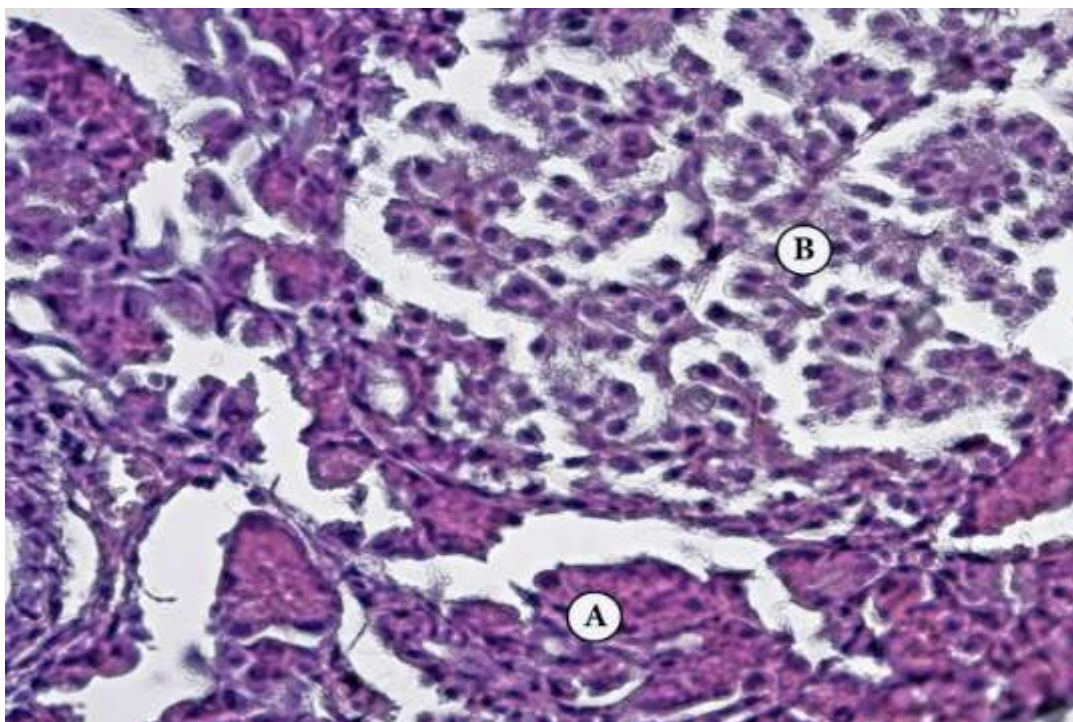


Рис. 3.12 Резистентність острівців Лангерганса. Кінець першого тижня.

Г.–Е., зб. 200х.:

А – пошкодження екскреторної паренхіми ПЗ;

В – мінімальні зміни в самому острівці

Цей проміжний висновок корелює з нашими клініко-морфологічними спостереженнями після кровопливу на ПЗ людини (з різних клінічно детермінованих причин) на секційному та операційному матеріалі.

Таким чином, метод “крівплив-розмерзання”, застосований до ПЗ щурів, є адекватним для моделювання гострого панкреатиту в експерименті.

### 3.2.3 Другий та третій тиждень експерименту

Під кінець другого тижня експерименту морфологічна картина змін у ПЗ суттєво змінюється в бік переважання фібропроліферативних процесів.

Новоутворені колагенові волокна стають більш вагомими, легко піддаються ідентифікації, в них зникають ознаки фібриноїдного просочування

(рис. 3.13). Новоутворені колагенові фібрили концентруються навколо судин, протоків, часточок, які пережили умови кріовпливу-розмерзання. В окремих панкреатичних протоках починає відновлюватися епітеліальна вистилка. Ознак тромбозу в судинах мікроциркуляторного русла майже не зустрічаємо.

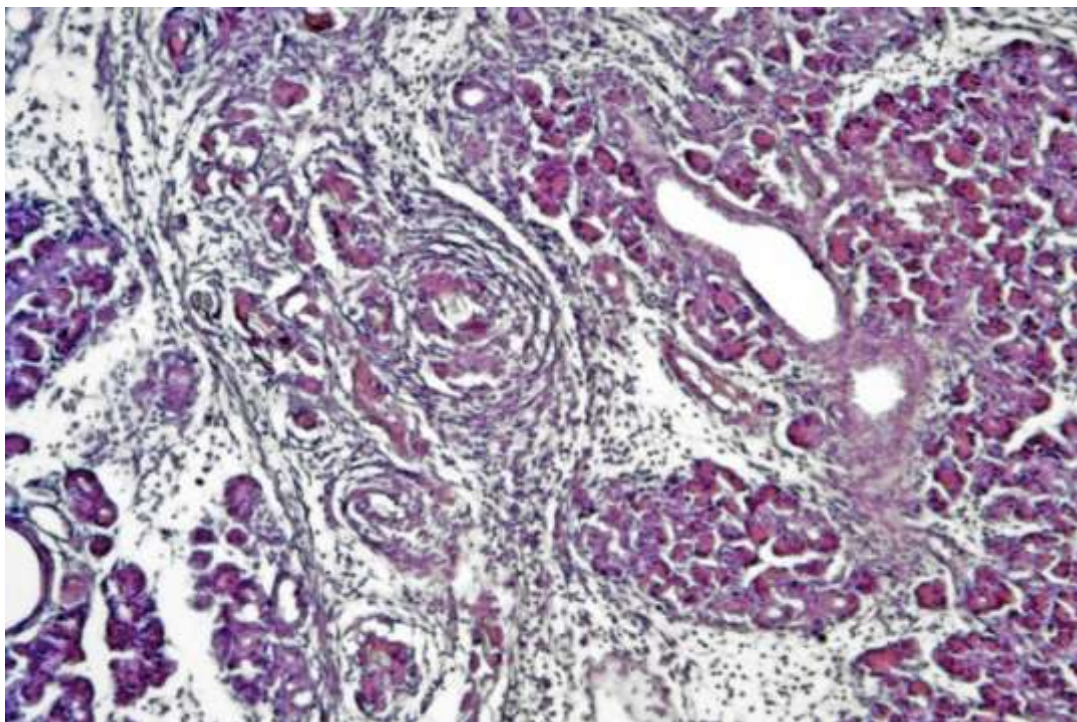


Рис. 3.13 Перидуктальний, інтра- та перилобулярний склероз.

Кінець другого тижня. Г.–Е., зб. 50х

Подальша проліферація сполучної тканини веде до формування явищ перилобулярного склерозу (рис. 3.14), де сформована, зріла сполучна тканина відмежовує структури ПЗ. При детальному розгляді ці часточки носять ознаки спотвореної, патологічної регенерації.

Зокрема, в часточках з  $\square$  являється значно більше, ніж в нормі, гілочок екзокринних вивідних протоків.

Самі ж протоки перебувають в стані ектазії, будучи вистелені більш сплющеним, ніж в нормі, протоковим епітелієм.

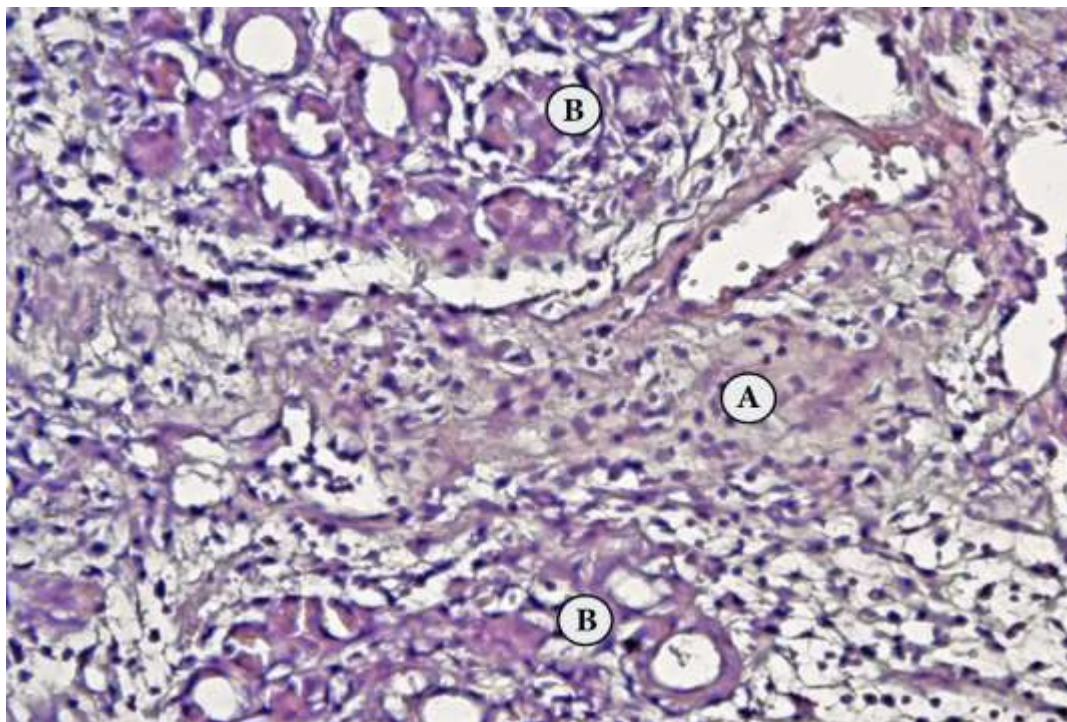


Рис. 3.14 Фібропроліферативні процеси навколо острівців Лангерганса.

Кінець другого тижня. Г.–Е., зб. 200х.:

А – сполучна тканина; В – відмежовані структури ПЗ

Кінець третього тижня експерименту супроводжувався подальшим прогресуванням регенеративних та фібропроліферативних процесів з елементами неоваскулогенезу (рис. 3.15). Серед більш обширних та більш зрілих полів фіброзу зустрічаємо новоутворені капіляри.

Прогрес фібропроліферативних та фібропластичних процесів приводить до утворення більш обширних полів клітинного склерозу віддаляючи один від одного різні епітеліальні структури та судини ПЗ.

Тобто, на етапах альтерації (2-га доба), ексудації (1-й тиждень) ще можна було розпізнати окремі наслідки кровопливу. Починаючи з середини-кінця другого тижня, фібропроліферативні та репаративні процеси домінують над процесами деструктивними та дегенеративними. До мінімуму зводяться набрякові та дисциркуляторні явища. Морфологічні зміни на цьому етапі є неспецифічними по відношенню до етіологічного чинника. Проліферативні зміни носять звичайний характер і відповідають тим морфологічним змінам, які

нам відомі на клінічному аутопсійному та операційному матеріалі при хронічних дегенеративних панкреатитах.

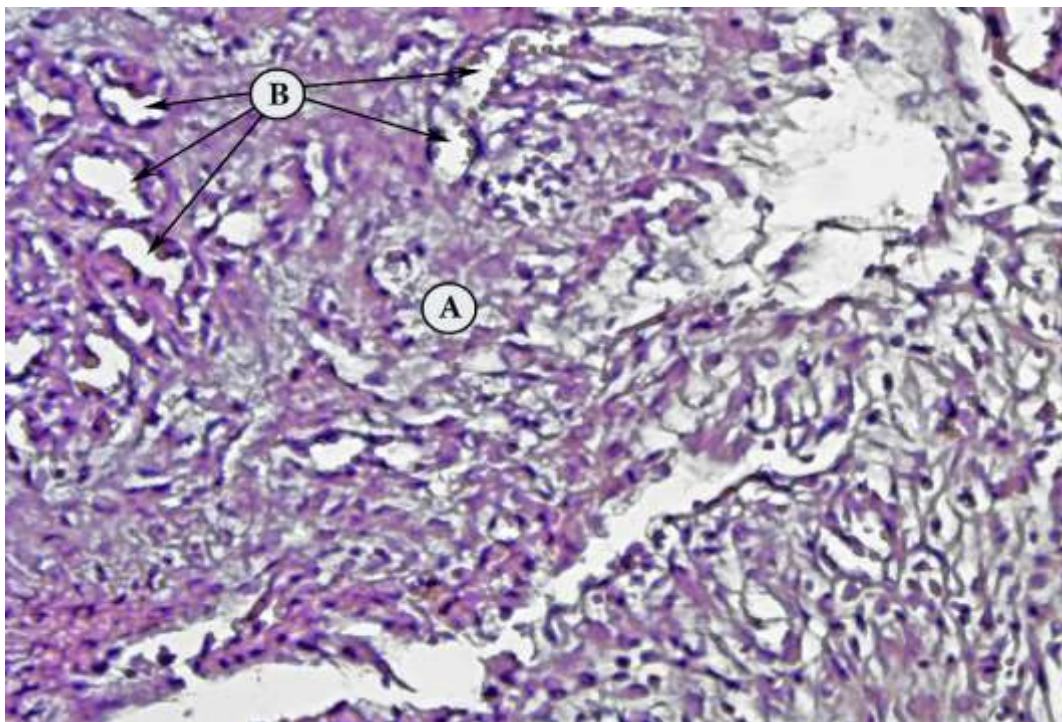


Рис. 3.15 Неоваскулогенез у вогнищі фібропроліферації.

Кінець третього тижня. Г.–Е., зб. 200х.:

А – поля фіброзу; В – новоутворені капіляри

Ми оцінили особливості морфологічних змін на різних етапах поставленого експерименту. Доведено, що вплив кріогенних температур на незмінену тканину підшлункової залози викликає розвиток гострого панкреатиту. Факт дії кріогенних температур на тканину ПЗ не призводить до летальних наслідків ні в «гострому», ні в «хронічному» періоді експерименту. Тому пропонуємо розроблений нами метод кріовпливу на тканину ПЗ щурів, як ймовірну модель для вивчення перебігу гострого панкреатиту і його наступної трансформації в хронічний дегенеративний панкреатит.

Таким чином, з метою профілактики післяопераційного панкреатиту після кріоабляції ПЗ є необхідність в розробці нових хірургічних втручань на пухлинні ураження ПЗ.

## РОЗДІЛ 4

### УДОСКОНАЛЕННЯ КРІОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ПУХЛИННИХ УРАЖЕННЯХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

#### 4.1 Розрахунок часових режимів кріоабляції при пухлинних ураженнях підшлункової залози

На підставі вищенаведених теоретико-практичних обґрунтувань та опрацювання сучасних наукових літературних джерел, а також результатів власних емпіричних спостережень автора, нами здійснено регресійний аналіз та побудовано моделі оцінки факторів впливу часу кріодії на зону заморожування.

Так, виходячи із формули, наведеною у Патютко, Котельніков [47], стосовно того, що «...розміри зони заморожування і зв'язаної з нею зони некрозу визначаються підведеною «дозою холоду» ( $Dz$ ), яка пропорційна добутку площі контакту інструменту з тканиною ( $Sk$ ), температури ( $Tk$ ) і часу кріодії ( $tk$ )...», можна визначити наступне співвідношення:

$$Dz = f(Tk, Sk, tk), \quad (1)$$

де всі фактори ( $Sk$ ), ( $Tk$ ) ( $tk$ ) пропорційно впливають на ( $Dz$ ), тобто позитивно зі знаком «плюс» (+).

Якщо переформатувати вищенаведену формулу (1) відносно показника ( $tk$ ), то отримаємо співвідношення:

$$tk = f(Tk, Sk), \quad (2)$$

яке характеризує залежність ( $tk$ ) від чинників ( $Dz$ ), ( $Tk$ ), ( $Sk$ ), однак на відміну від попереднього рівняння фактор ( $Dz$ ) позитивно (зі знаком «плюс») має впливати на значення функціоналу ( $tk$ ), а фактори ( $Tk$ ) та ( $Sk$ ) негативно (зі знаком «мінус») чинять вплив на функціональний показник ( $tk$ ).

На основі вищезазначеної формули розроблені регресійні (економетричні) моделі (Додаток Б, В), щодо оцінювання часу кріодії на зону заморожування в залежності від відповідних факторів (згідно з вище переліченими) та здійснена перевірка їх впливу на час кріодії.

Результати моделювання мають полягати у тому, щоб агреговані взаємозв'язки результуючої ендогенної змінної ( $tk$ ) за різними факторними показниками (екзогенними змінними ( $Dz$ ), ( $Sk$ ), ( $Tk$ )) показували допустиму апроксимацію для існуючої статистичної вибірки (у даному випадку перехресних емпіричних даних, запропонованих автором у Додатку А за власними спостереженнями в процесі хірургічної практики).

Рівняння розроблених моделей (Модель 1, 2) отримані для 11 позицій зміни часу кріодії в інтервалі від 0 до 5 хвилин при температурі заморожування мінус  $180^{\circ}\text{C}$  та застосуванням аплікаторів, відповідно, з діаметрами 30 мм та 40 мм. Рівняння оцінені методом найменших квадратів у середовищі системи економетричного моделювання *E-Views*.

Відповідно формулі (2) запропоновано функціонали оцінки часу кріодії, які представлені такими залежностями:

$$\text{Модель 1. } T180\_30 = f(DZ180\_30, TK180, SK\_30)$$

$$\text{Модель 2. } T180\_40 = f(DZ180\_40, TK180, SK\_40)$$

де:  $T180\_30$  та  $T180\_40$  – час кріодії при температурі заморожування мінус  $180^{\circ}\text{C}$  та площі контакту інструменту з тканиною, відповідно, з діаметрами 30 мм та 40 мм;

$Dz180\_30$  та  $Dz180\_40$  – підведена «доза холоду» при температурі заморожування мінус  $180^{\circ}\text{C}$  та площі контакту інструменту з тканиною, відповідно, з діаметрами 30 мм та 40 мм;

$Tk180$  – температура заморожування мінус  $180^{\circ}\text{C}$ ;

$Sk\_30$  та  $Sk\_40$  – площі контакту інструменту з тканиною, відповідно, з діаметрами 30 мм та 40 мм.

Однак, у вищенаведених функціоналах ряди інформації (вектори) таких факторів впливу як:  $Tk180$ ,  $Sk_{30}$  та  $Sk_{40}$  містять незмінні (відповідно однакові) числові значення (див. Додаток А), що технічно (виходячи із умов застосування системи економетричного моделювання *E-Views*) призводитиме до отримання незадовільних результатів. Тому доцільним було певне спрощення Моделей 1, 2 таким чином, що основними факторами впливу на час криодії залишаються змінні  $Dz180_{30}$  та  $Dz180_{40}$ , а фактори  $Tk180$ ,  $Sk_{30}$  та  $Sk_{40}$ , відповідно, інтегруються у константи «С»– числові значення вільного члену регресійних рівнянь, які розраховуються у середовищі системи моделювання *E-Views*.

При цьому, згідно логіки формули (2), коефіцієнти оцінки впливу за факторами  $Dz180_{30}$  та  $Dz180_{40}$  повинні мати позитивне (зі знаком «плюс») значення, а сумарний вплив факторів  $Tk180$ ,  $Sk_{30}$  та  $Sk_{40}$  повинен виражатися негативним (зі знаком «мінус») числовим значенням (С).

Модифіковані таким чином моделі мають вигляд:

Модель 1.  $T180_{30}=f(DZ180_{30}, C)$

Модель 2.  $T180_{40}=f(DZ180_{40}, C)$

Генерація регресійних рівнянь за економетричними Моделями 1, 2 здійснювалася на основі перехресної інформації (див. Додаток А) за методом найменших квадратів і автокореляції залишків першого порядку з використанням лінійних функцій.

Розроблені регресійні рівняння належать (згідно з критеріями класифікації економіко-математичних моделей) до класу економетричних моделей. Показники в моделях представлені в абсолютних величинах, а інформаційна база сформована за експериментальними даними авторських спостережень хірургічної практики за період 2006-2017 рр.

Економетричні (регресійні) моделі проходили стандартну процедуру оцінки відповідності їх статистичних характеристик теоретичним критеріям якості побудованих моделей. В процесі експериментальних розрахунків для оцінки якості рівнянь формалізованих моделей використовувалися такі характеристики:

$T$ – коефіцієнт Стьюдента (значущість факторів регресійних рівнянь, має бути по модулю  $\geq 2$ ), значення якого показано у дужках під параметрами відповідних екзогенних змінних;

$R^2$  – коефіцієнт детермінації (тіснота взаємозв'язку між факторами регресійного рівняння, має наближатися до 1);

$DW$  – коефіцієнт Дарбіна-Уотсона (наявність автокореляції залишків першого порядку, має бути близьким до 2);

$S.E.$  – середньоквадратична помилка регресійного рівняння (має не перевищувати 10 %).

У результаті оцінювання регресійних рівнянь за Моделями 1, 2 отримані функціонали часу криодії T180\_30 та T180\_40.

*Модель 1.* Після реалізації моделі у середовищі системи економетричного моделювання *E-Views* за допомогою методу найменших квадратів регресійне рівняння має вигляд (детальніше див. табл. Додатку Б):

$$\log(T180\_30) = \quad * \quad - \quad . \quad (3)$$

$$R^2 = 0,977; \quad DW = 2,22; \quad S.E. = 0,213.$$

*Модель 2.* Після реалізації моделі у середовищі системи економетричного моделювання *E-Views* за допомогою методу найменших квадратів регресійне рівняння має вигляд (детальніше див. табл. Додатку В):

$$\log(T180\_40) = \quad * \quad - \quad (4)$$

$$R^2 = 0,984; \quad DW = 2,23; \quad S.E. = 0,179.$$

Побудовані економетричні моделі (Моделі 1, 2) підтверджують наявність зв'язку між змінами часу криодії та чинниками, що аналізуються, передусім підведеною «дозою холоду».

Всі вищенаведені моделі дотримуються логіки формули (2), а саме: фактор підведеної «دوزи холоду» при різних температурах заморожування та площ контакту інструменту з тканиною позитивно (зі знаком «плюс») впливає на значення функціоналу часу криодії, а фактори відповідних температур заморожування та площ контакту інструменту з тканиною негативно (зі знаком



«мінус») сумарно впливають на функціональний показник часу кріодії через числові значення відповідних констант (вільного члену регресійних рівнянь).

За характеристиками якості регресійних рівнянь (Моделі 1, 2) можна вважати, що оцінені економетричні моделі є достатньо достовірними, мають дуже хороші якісні характеристики (статистично значущі фактори за критерієм Ст'юдента ( $T$ ), високий коефіцієнт детермінації ( $R^2$ ), низька середня похибка регресії ( $S.E.$ ), допустимий рівень статистики Дарбіна-Уотсона ( $DW$ ) тощо), які свідчать про високу точність розроблених економетричних моделей.

Моделі 1, 2 адекватно відображають процес формування динаміки часу кріодії на зону заморожування, що дозволяє застосовувати їх для проведення варіантних розрахунків часу кріодії в залежності від змін екзогенних факторних показників: підведеної «дози холоду» при різних температурах заморожування та площі контакту інструменту з тканиною (рис. 4.1).

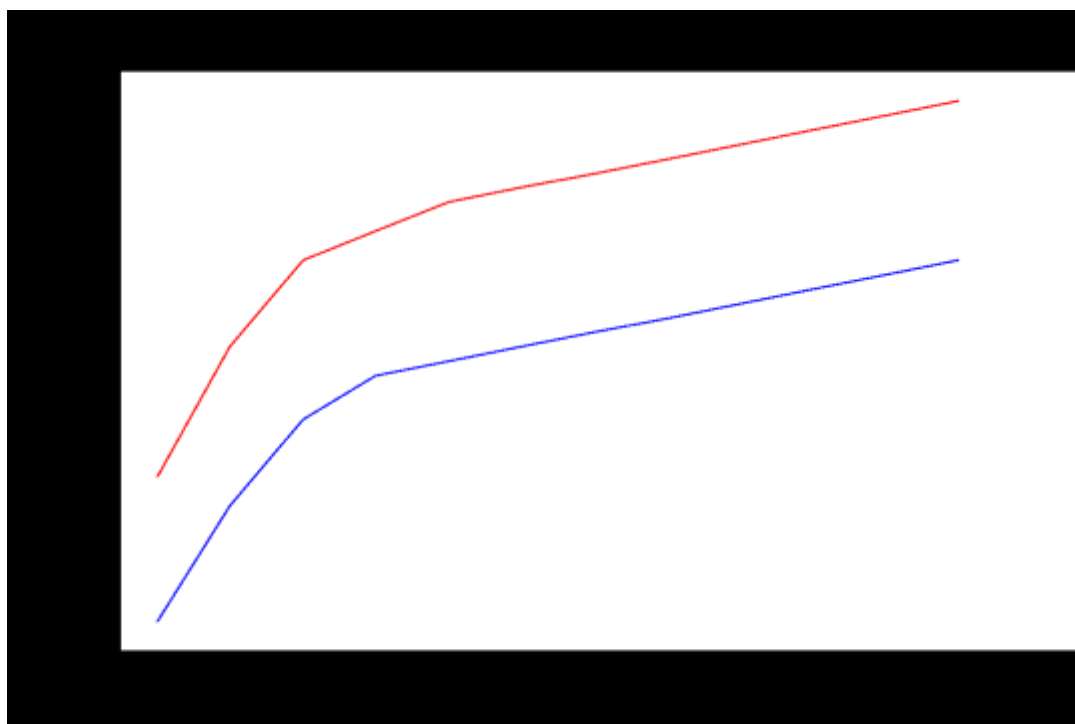


Рис. 4.1 Залежність розмірів зони заморожування (підведеної «дози холоду») поверхні підшлункової залози від тривалості (часу) кріодії

За наведеними Моделями 1, 2 були здійснені експериментальні розрахунки часу кріодії на зону заморожування, які показали наступне.

Наприклад, відповідно рівнянню Моделі 1 (формула 3) час кріодії при температурі заморожування мінус 180°C та площі контакту інструменту з тканиною, з діаметром 30 мм відповідно підведеної «دوزи холоду» може становити:

$$\text{якщо } DZ180\_30 = 55, \text{ то } T180\_30 = 7,12 \text{ (хв.)}$$

А відповідно рівнянню Моделі 2 (формула 4) час кріодії при температурі заморожування мінус 180°C та площі контакту інструменту з тканиною, з діаметром 40 мм згідно підведеної «دوزи холоду» може становити:

$$\text{якщо } DZ180\_40 = 66, \text{ то } T180\_40 = 7,04 \text{ (хв.)}$$

Загалом робота з регресійними моделями 1–2 підтверджує висновок, що у варіантному режимі можна отримувати та аналізувати інформацію про об'єкти дослідження (час кріодії на зону заморожування) в залежності від тих чи інших факторів впливу.

У додатку Б та В наведено кількісні та якісні характеристики розроблених Моделей 1, 2.

Оцінювання регресійного рівняння:

$$\text{LOG}(T180\_30) = C(1)*\text{LOG}(DZ180\_30) - C.$$

Заміна коефіцієнтів у регресійному рівнянні згідно даних додатку Б:

$$\text{LOG}(T180\_30) = 0,1844*DZ180\_30 - 8,1798,$$

$$R^2 = 0,977; \quad DW = 2,22; \quad S.E. = 0,213.$$

Оцінювання регресійного рівняння:

$$\text{LOG}(T180\_40) = C(1)*\text{LOG}(DZ180\_40) - C.$$

Заміна коефіцієнтів у регресійному рівнянні згідно даних додатку В:

$$\text{LOG}(T180\_40) = 0,179*DZ180\_40 - 9,865,$$

$$R^2 = 0,984; \quad DW = 2,23; \quad S.E. = 0,179.$$

Необхідність зазначеної розробки та доцільність цих моделей зумовлено тим, що отримані в результаті розрахунки надали додаткову інформацію для виявлення змістовних факторів та оцінки їх впливу на функціональний показник часу кріодії. На основі математичного аналізу регресійних рівнянь економіко-математичних моделей та експериментальних спостережень встановлено, що

час кріодії при діаметрі аплікатора 30 мм повинен становити  $\text{min}$  7,12 хвилин, при діаметрі аплікатора 40 мм  $\text{min}$  7,04 хвилин для забезпечення оптимального ефекту кріоабляції пухлини.

#### **4.2 Розробка нових оперативних втручань та лікувального алгоритму при пухлинних ураженнях підшлункової залози**

З метою профілактики постпанкреаторезекційних порушень при наявності пухлинного процесу по краю резекції ПЗ після проксимальних резекцій нами було розроблено метод кріоабляція кукси ПЗ (патент на корисну модель № 35416) [43]. Проведені морфологічні дослідження створили підґрунтя до впровадження в клінічну практику розробленого методу у 9 хворих підгрупи Іб. Операцію виконували наступним чином. Після мобілізації та видалення гастропанкреатодуоденального комплексу, виконання лімфаденектомії, при експрес-гістологічній верифікації наявності пухлинного росту по лінії резекції ПЗ проводили кріоабляцію кукси залози (рис. 4.2).



Рис. 4.2 Кріоабляція кукси підшлункової залози при гістологічній верифікації позитивного краю резекції

Кріовплив виконують прямим контактним методом шляхом накладання кріоаплікатора на передню поверхню ПЗ. Кріовплив здійснювали з 2–4 зон, з спонтанним відтаюванням, температура аплікатора  $-180^{\circ}\text{C}$ , діаметр аплікатора 20-30 мм, час одноразового кріовпливу 7 хв. Останні два параметра залежать від розміру резидуальної пухлини та/чи кукси ПЗ. Після кріоабляції кукси формували зовнішню панкреатикостому (рис. 4.3). Реконструкцію ШКТ проводили шляхом формування всіх анастомозів послідовно на єдиній ретроколярній петлі тонкої кишки.

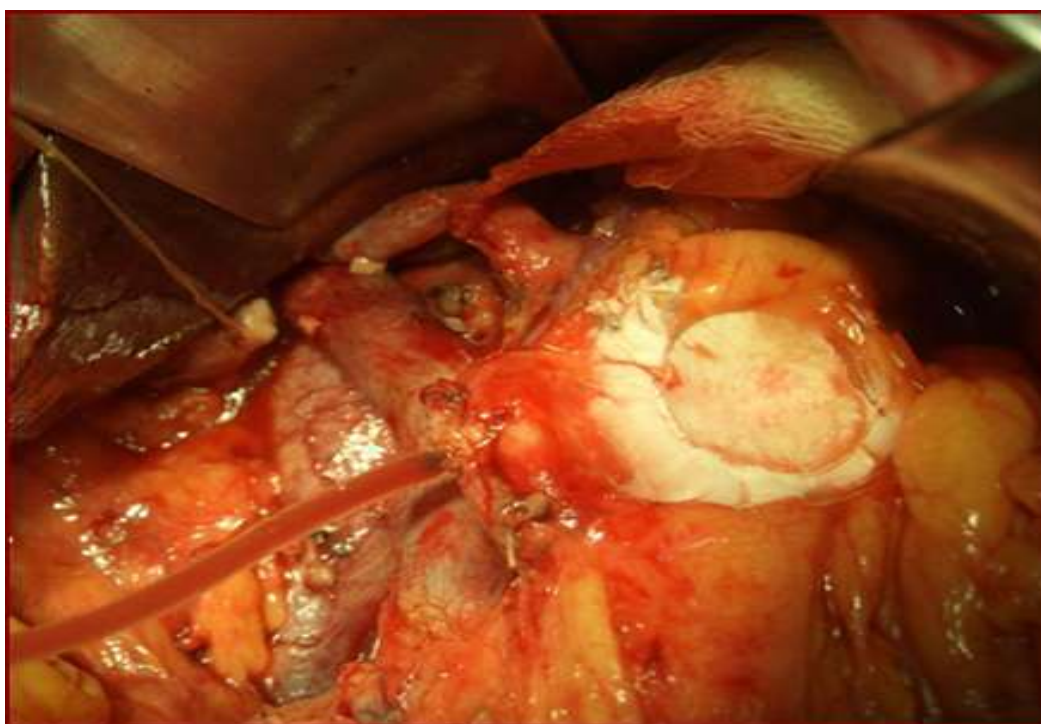


Рис. 4.3 Панкреатикостома після закінчення кріохірургічного етапу:

- 1 – панкреатикостома; 2 – кукса підшлункової залози, що підлягала кріоабляції;  
3 – ворітна вена

Вкрай важливим для виключення або підтвердження R1 резекції є експрес-морфологічна верифікація пухлинного процесу в зрізі кукси ПЗ. При проведенні кріоабляції неураженої пухлиною тканини ПЗ спостерігали розвиток важкого панкреонекрозу кукси (2 випадки у хворих основної підгрупи Іб з дрібними осередками пухлини) з множинними арозивними кровотечами, що призвело до летального наслідку.

З метою профілактики післяопераційного панкреатиту головки ПЗ при нерезектабельній пухлині тіла, хвоста було розроблено та впроваджено в практику нове оперативне втручання, що полягало в транссекції головки ПЗ з кріоабляцією пухлини тіла та хвоста ПЗ у 1 хворої підгрупи Іб (патент на корисну модель № 122374 від 10.01.2018) [45]. Оперативне втручання виконувалося наступним чином: хворому виконували верхньо-серединну лапаротомію. Після ревізії органів черевної порожнини та визначення критеріїв нерезектабельності пухлини тіла ПЗ, проводили мобілізацію шлуноково-ободової зв'язки з відведенням шлунка в краніальному напрямку. Потім виконували перший етап операції – транссекцію паренхіми ПЗ на рівні переходу головки в тіло (проекція перешийка) (Рис. 4.4). Вірсунгову протоку головки ПЗ лігували та прошивали, а культю залози прошивали окремими П-подібними швами.

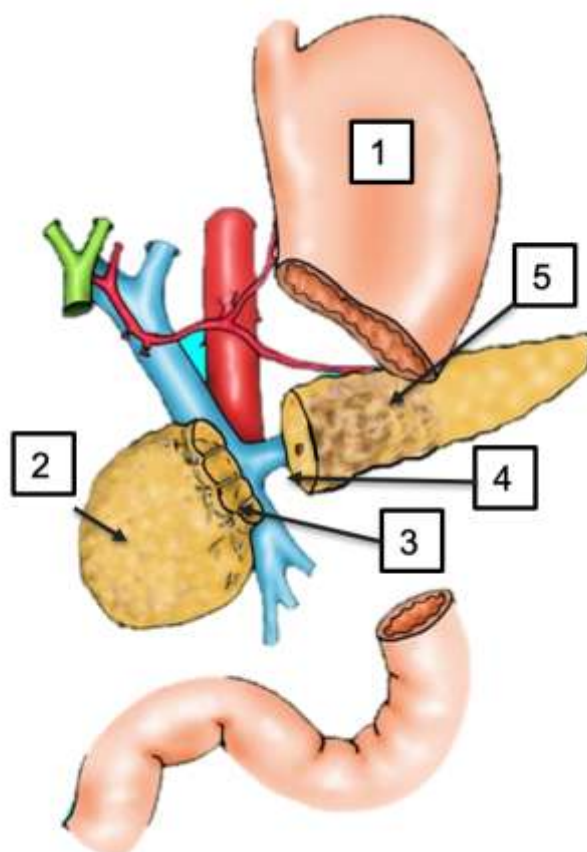


Рис. 4.4 Транссекція ПЗ на рівні перешийка:

1 – шлунок; 2 – головка ПЗ; 3 – П-подібні шви на культю головки ПЗ; 4 – ділянка проведеної транссекції залози; 5 – локалізація пухлини в тілі залози

Другий етап операції полягав в проведенні кріоабляції пухлини тіла та паренхіми хвоста ПЗ. Кріоабляцію виконували прямим контактним способом шляхом накладання плоского кріоаплікатора на передню поверхню пухлини тіла, хвоста залози (Рис 4.5). Температура робочої поверхні кріоаплікатора в діапазоні мінус 180°C. Діаметр аплікатора 30-40 мм, тривалість кріодії 7 хв. З наступним спонтанним відтаванням. Використовували цикли заморожування з 3-х зон. До зони кріоабляції пухлини ПЗ встановлювали дренажі, рану пошарово ушивали.

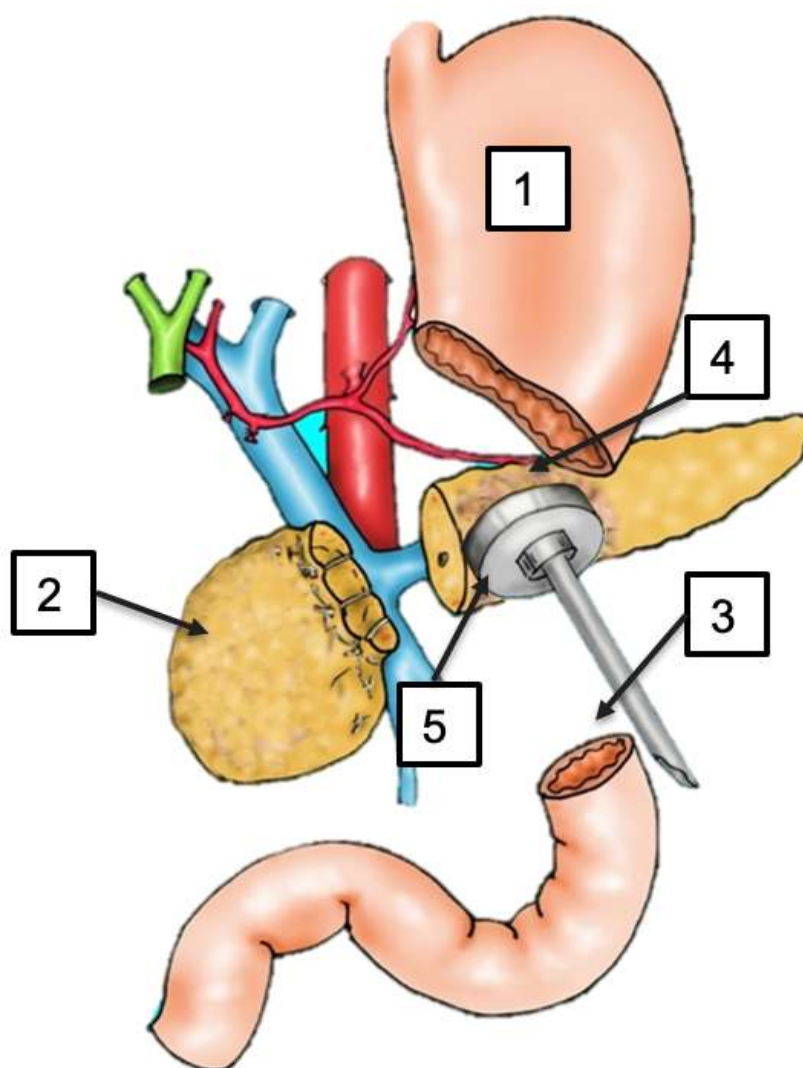


Рис. 4.5 Кріоабляція пухлини тіла ПЗ апаратом «Кріо-пульс»

(другий етап операції):

- 1– шлунок; 2 – головка підшлункової залози; 3 – дванадцятипала кишка;  
4 – пухлина тіла підшлункової залози; 5 – аплікатор апарата «Кріо-Пульс»

З метою профілактики післяопераційного панкреатиту тіла, хвоста при кріоабляції нерезектабельної пухлини головки ПЗ розроблене нове оперативне втручання (патент на корисну модель № 122375 від 10.01.2018) [46], що полягає в тому, що на першому етапі операції проводять трансекцію ПЗ на рівні перешийка з накладанням П-подібних швів на проксимальну та дистальну культі залози з наступним виконанням кріоабляції нерезектабельної пухлини головки ПЗ та обов'язковою дуоденектомією 2/3 її окружності. Оперативне втручання виконується наступним чином. Виконують верхньосерединну лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини, мобілізацію дванадцятипалої кишки по Кохеру та розкривають сальникову сумку шляхом мобілізації *lig.gastrocolica*, трансекцію паренхіми залози: на рівні перешийка ПЗ поетапно проводили прошивання П-подібними швами тканини залози на 0,5 см проксимальніше та дистальніше від запланованої лінії пересічення залози, починаючи з нижнього її краю в напрямку до верхнього. Тупим та гострим шляхом мобілізували верхню брижову та портальну вени. Пересікали залозу над браншами ножиць, введених у створений «тунель» під перешийком над портальною веною (рис. 4.4). Додатково проводили остаточний гемостаз із тканини залози шляхом накладання П-подібних швів та візуалізували вірсунгову протоку дистальної культі ПЗ для уникнення її ятрогенного прошивання. Експрес-біопсія дистальної культі ПЗ.

На другому етапі операції проводять кріоабляцію головки ПЗ з пухлиною (рис. 4.6). Кріоабляцію виконують апаратом «Кріо-Пульс», подвійним циклом по 10 хв з одної точки аплікатором 30 мм в діаметрі. Відтавання спонтанне. Під час проведення кріоабляції пухлини головки ПЗ спостерігають за поширенням льодяного фронту в медіальному напрямку, однак, враховуючи проведену трансекцію ПЗ на рівні перешийка, контакту з тілом ПЗ не має бути.

Враховуючи топографію дванадцятипалої кишки та її контакт з ісе-ball під час кріоабляції головки ПЗ існує ризик виникнення некрозу її стінки та появи дуоденальної нориці в післяопераційному періоді, тому обов'язковим етапом операції є дуоденектомія (рис. 4.7). Проводять резекцію 2/3 шлунка, холецистектомію з пересіченням загальної жовчної протоки, мобілізують дуоденоєюнальний згин тонкого кишечника, де jejunum пересікають між затискачами.

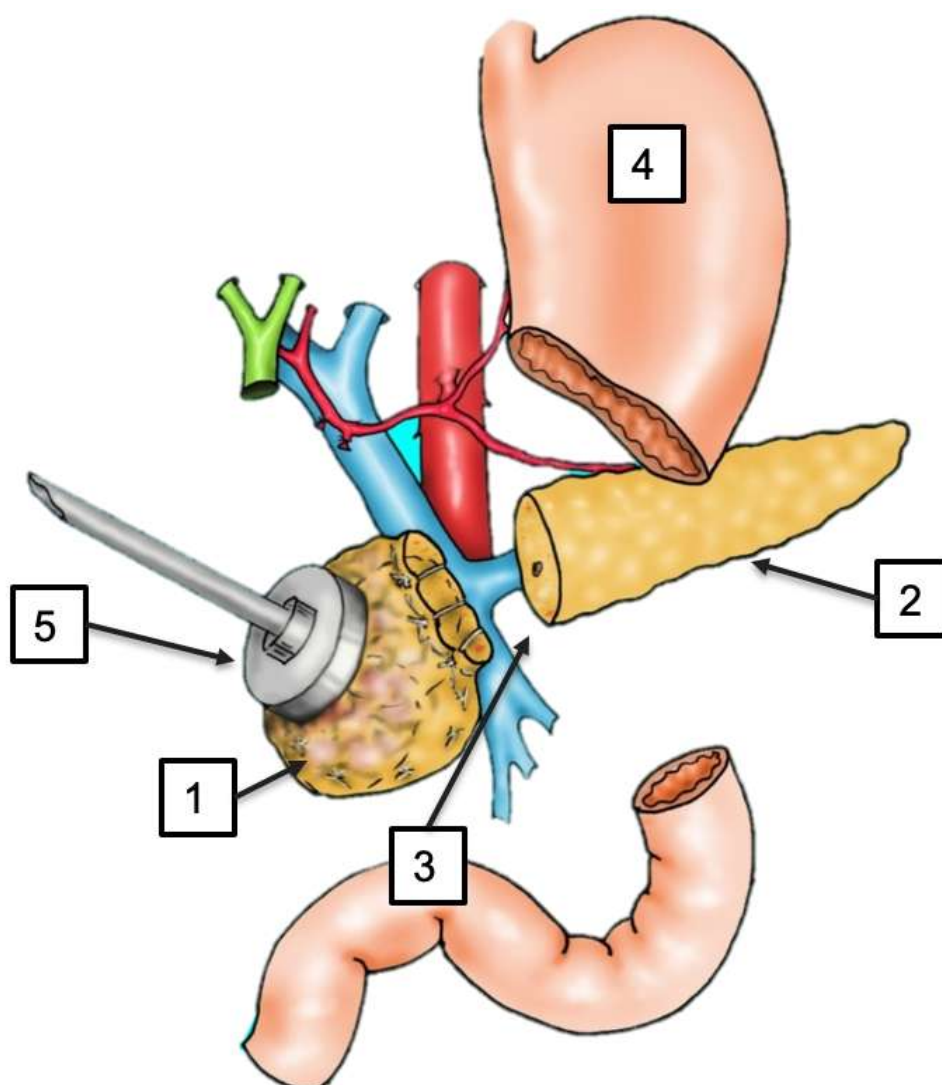


Рис. 4.6 Кріоабляція пухлини головки ПЗ апаратом «Кріо-пульс» (другий етап операції):

1 – локалізація пухлини в головці ПЗ; 2 – тіло, хвіст ПЗ;  
3 – ділянка трансекції ПЗ; 4 – шлунок; 5 – кріоаплікатор установки «Кріо-пульс»



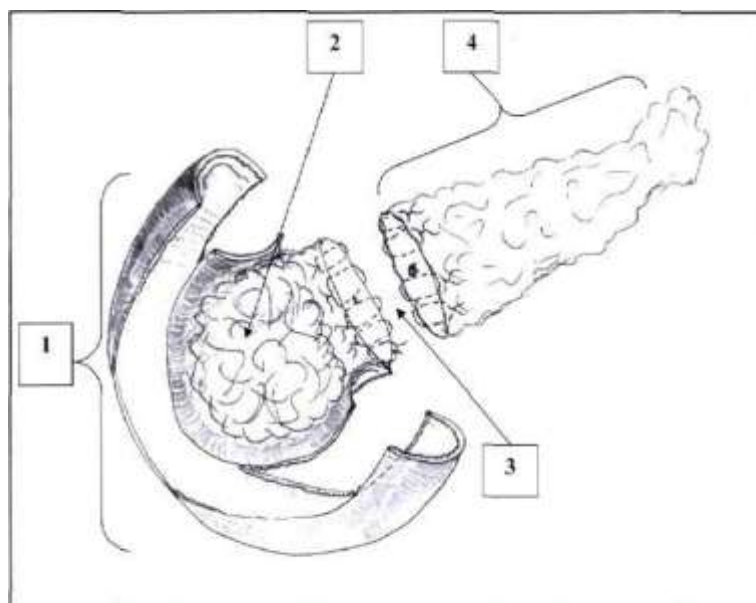


Рис. 4.7 Дуоденектомія 2/3 її окружності:

1 – дуоденектомія 2/3 окружності; 2 – локалізація пухлини в головці ПЗ;

3 – ділянка трансекції ПЗ; 4 – дистальна кукса ПЗ

Видаляють 2/3 окружності дванадцятипалої кишки, що не знаходилася у безпосередньому контакті з головкою ПЗ. Слизову медіальну стінку дванадцятипалої кишки, що залишилась, коагулюють та ушивають по типу "муфти" П-подібними швами (рис. 4.8).

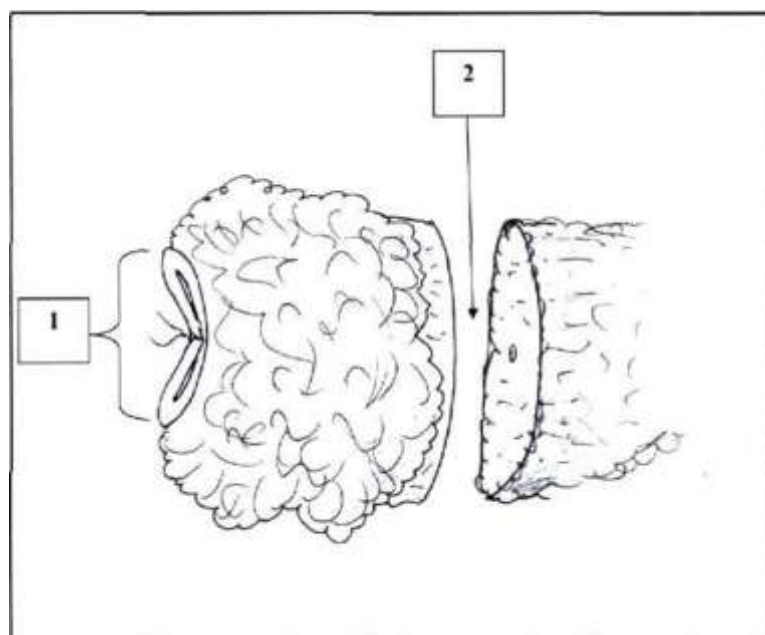


Рис 4.8 Остаточний вигляд виконаної дуоденектомії:

1 – утворена муфта ДПК; 2 – ділянка трансекції ПЗ

Реконструктивний етап операції полягає у формуванні інвагінаційного панкреатоєюноанастомозу, гепатикоєюноанастомозу та гастроєюноанастомозу на єдиній петлі (рис. 4.9).

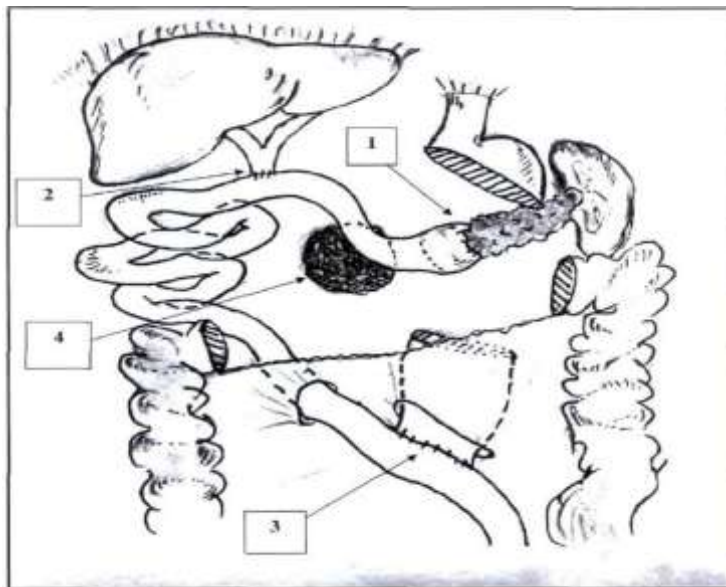


Рис. 4.9 Реконструктивний етап операції:

1 – сформований інвагінаційний панкреатоєюноанастомоз; 2 – сформований гепатикоєюноанастомоз; 3 – гастроентероанастомоз; 4 – ділянка кріоабляції нерезектабельної пухлини головки ПЗ

З метою профілактики дисемінації злоякісних клітин під час виконання резекції ПЗ виконана кріофіксація пухлини ПЗ перед її видаленням у 2 хворих підгрупи Іб (Т3N1M0) (патент на корисну модель № 23954) [44, 25]. Термін «кріофіксація» використовували при резектабельних пухлинах ПЗ – виконання кріоабляції пухлини ПЗ перед її видаленням.

Оперативне втручання ПДР з попередньою кріофіксацією пухлини підшлункової залози включало наступні етапи:

1. Мобілізація 12-палої кишки за Кохером.
2. Лігування truncus Henle.
3. Перетинання шлунку, ПЗ, тонкої кишки, загальної жовчної протоки.
4. Лігування posterior superior pancreaticoduodenal vein, anterior inferior pancreaticoduodenal vein, posterior inferior pancreaticoduodenal vein.
5. Кріофіксація пухлини ПЗ (рис. 4.10, 4.11).

Для кріофіксації кріозонд з температурою  $-180^{\circ}\text{C}$ , встановлюють на зовнішню межу пухлини, що виявляється візуально. Час кріоабляції 7-10 хв двома циклами проморожування. Після кріоабляції проводять відтаювання кріозонду протягом двох хвилин. Далі кріозонд встановлюють в точці перетину межі пухлини і межі першого проморожування, що виявляється візуально.



Рис. 4.10 Кріофіксація пухлини перед мобілізацією панкреатодуоденального комплексу

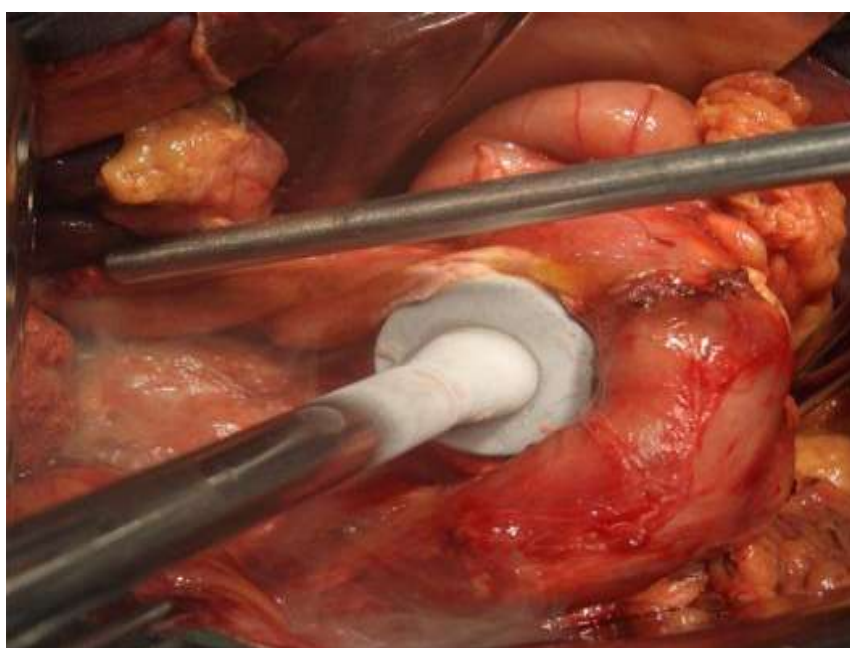


Рис. 4.11 Кріофіксація пухлини перед мобілізацією панкреатодуоденального комплексу

Розроблено лікувальний алгоритм при РПЗ (рис. 4.12).

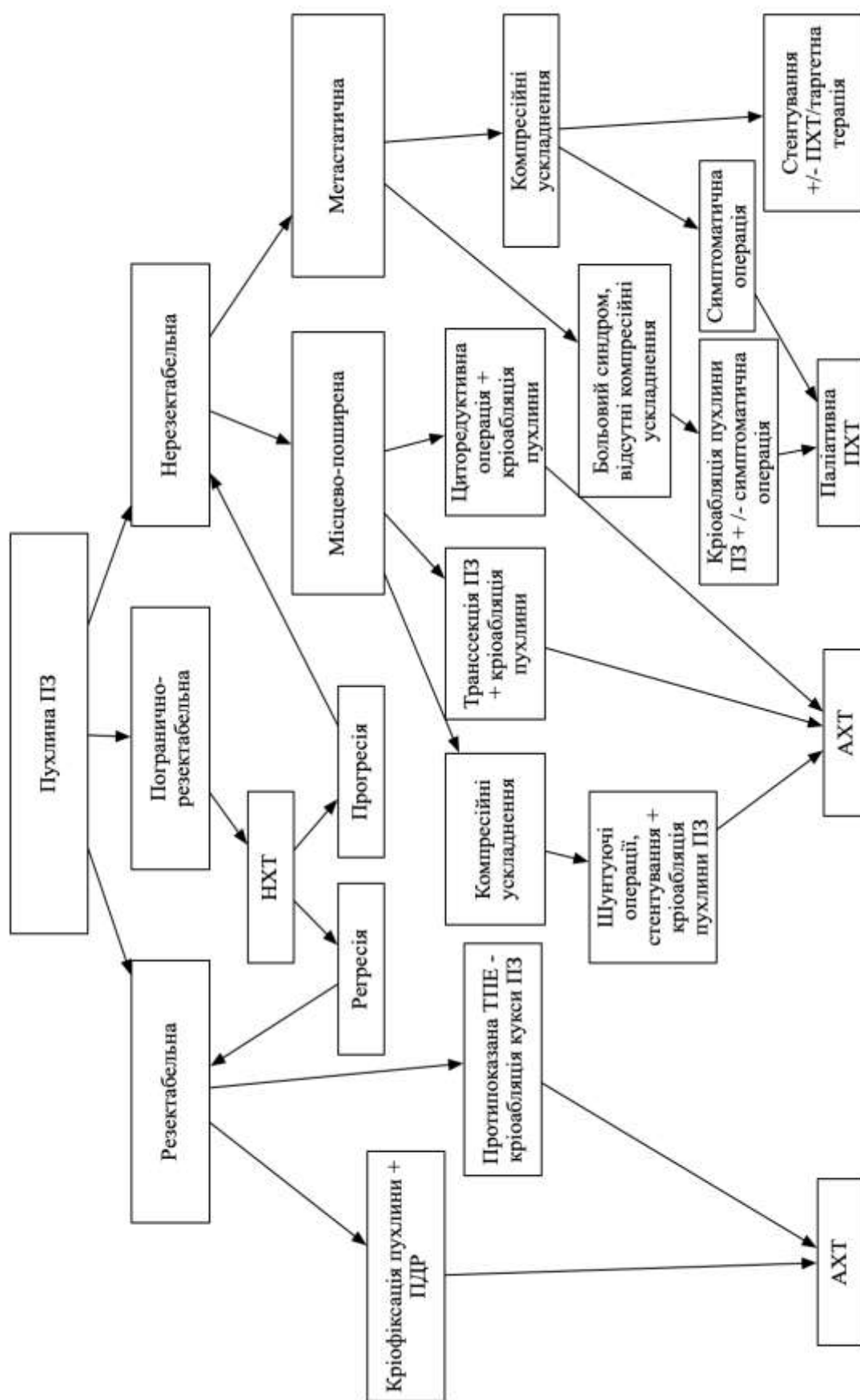


Рис. 4.12 Лікувальний алгоритм при РПЗ

## Висновки

1. На основі розробленої формули, математичного аналізу регресійних рівнянь економіко-математичних моделей та спостережень встановлено, що час ефективної кріодії на злоякісні пухлини підшлункової залози в ділянці тіла та хвоста становить 7 хв. В ділянці головки підшлункової залози, що зумовлено більш інтенсивним кровопостачанням – 10 хв. Отримані в результаті розрахунки надали додаткову інформацію для виявлення змістовних факторів та оцінки їх впливу на функціональний показник часу кріодії.

2. Розроблені хірургічні методики, трансекції підшлункової залози дозволила уникнути післяопераційного панкреатиту після кріоабляції пухлин підшлункової залози різних локалізацій.

Кріоабляція кукси підшлункової залози після проксимальної R1-2 резекції дозволила уникнути виконання тотальної панкреатектомії, збільшити можливості радикальності оперативного втручання та виживаності хворих, покращити якість життя.

Кріофіксація пухлини ПЗ перед її видаленням попереджує дисемінацію злоякісних клітин під час виконання резекції ПЗ.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Патент 122374 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб профілактики післяопераційного панкреатиту головки підшлункової залози при кріоабляції нерезектабельної пухлини тіла, хвоста / О. І. Дронов, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, П. П. Бакунець; № у 2017 04422; заявл. 04.05.2017; опубл. 10.01.2018; Бюл. № 1. *(Дисертант здійснив патентний пошук, розробку та впровадження запропонованого способу, оформив заявку на винахід).*

2. Патент 122375, Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб профілактики післяопераційного панкреатиту тіла, хвоста при кріоабляції нерезектабельної пухлини головки підшлункової залози / О. І. Дронов, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, П. П. Бакунець; № у 2017 04423; заявл. 04.05.2017; опубл.

10.01.2018; Бюл. № 1. (*Дисертант здійснив патентний пошук, оформив заявку на винахід*).

3. Патент 35416 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб лікування злоякісних новоутворень підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, А. І. Горлач, Р. Д. Добуш; № u 2008 08240; заявл. 18.06.2008; опубл. 10.09.2008; Бюл. № 17. (*Дисертант здійснив патентний пошук, розробку та впровадження запропонованого способу, оформив заявку на винахід*).

4. Патент 23954 Україна, МПК А61В 18/02. Спосіб лікування раку головки підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш; № u 2007 01603; заявл. 15.02.2007; опубл. 11.06.2007; Бюл. № 8. (*Дисертант здійснив патентний пошук, розробку та впровадження запропонованого способу, оформив заявку на винахід*).

5. Дронов О. І. Профілактика дисемінації клітин злоякісних пухлин підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, А. І. Горлач, Д. Л. Любенко, Є. С. Козачук // *Хірургія України*. – 2013. – № 1. – С. 92–99. (*Дисертант провів обстеження та лікування хворих, оцінив результати досліджень, підготував статтю до друку*).

## РОЗДІЛ 5

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КРІОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Під безпосередньою післяопераційною летальністю та ускладненнями розуміли загальну кількість смертей (та ускладнень) протягом 30 діб після операції. Тільки хворі з ускладненнями ступеню II та вище (за класифікацією Claiven et al (1992)) були залучені до аналізу частоти та характеру ускладнень та летальності. Частота летальності в досліджуваних групах наведені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

## Частота летальності в досліджуваних групах

Тип оперативного втручання	Померло			
	Підгрупа Ia (n = 23)	Підгрупа IIa (n = 21)	Підгрупа Ib (n = 25)	Підгрупа IIb (n = 24)
Кріоабляція пухлини ПЗ	1 (4,3 %)	–	–	–
ПДР з кріоабляцією кукси ПЗ, зовнішня панкреатикостома	–	–	2 (8,0 %)	–
ПДР з кріоабляцією резидуальної пухлини на судині	–	–	2 (8,0 %)	–
Паліативна розширена ПДР з резекцією стінки ворітної вени	–	–	–	1(4,1 %)
Холецистектомія. Гепатикоєюностомія. Кріоабляція пухлини тіла підшлункової залози.	1(4,3 %)	–	–	–
Експлоративна лапаротомія, біопсія метастазу печінки, алкоголізація спланхнічних нервів	–	1(4,7 %)	–	–
Субтотальна дистальна резекція ПЗ + комбіновані операції	–	–	1(4,0 %)	2(8,3 %)
Тотальна панкреатектомія + комбіновані операції	–	–	–	3(12,5 %)
Всього	2 (8,6 %)	1 (4,7 %)	5 (20,0 %)	6 (25,0 %)
$P(\chi^2)$	$P_{Ia-IIa}=0,37$		$P_{Ib-IIb}=0,675$	

Післяопераційна летальність в підгрупі Іа склала 8,6 % (померло 2 хворих), в підгрупі Іа – 4,7 % (помер 1 хворий) ( $p = 0,37$ ), підгрупі Іб – 20,0 % (померло 5 хворих), підгрупі Іб – 25,0 % (померло 6 хворих) ( $p = 0,675$ ). Загальна летальність 15 % (14 хворих). З хворих, що померли: підгрупа Іа: 1 – кріодеструкція пухлини ПЗ, 1 – холецистектомія, гепатикоєюностомія, кріоабляція пухлини тіла ПЗ; підгрупа Іа: 1 – експлоративна лапаротомія, біопсія метастазу печінки, алкоголізація спланхнічних нервів; підгрупа Іб: 2 – ПДР з кріоабляцією кукси ПЗ, зовнішня панкреатикостома, 2 – ПДР з кріоабляцією резидуальної пухлини на судинах, 1 – субтотальна дистальна резекція ПЗ + комбіновані операції; підгрупа Іб: 2 – субтотальна дистальна резекція ПЗ + комбіновані операції, 3 – Тотальна панкреатектомія + комбіновані операції, 1 – паліативна розширена ПДР з резекцією стінки ворітної вени. Вкрай важливим є експрес-морфологічна верифікація пухлинного процесу в куксі ПЗ. При проведенні кріоабляції неураженої пухлиною тканини ПЗ спостерігали розвиток важкого некротичного панкреатиту кукси з множинними арозивними кровотечами, що призвело до летального наслідку.

Частота ускладнень з приводу яких були виконані повторні операції у хворих підгрупи Іа склала 21,7 % (5 ускладнень із 23 хворих), у хворих підгрупи Іб – 56,0 % (14 ускладнення із 25 хворих), у хворих підгрупи Іб – 29,1 % (7 ускладнень із 24 хворих) наведені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

### Частота релапаротомій в досліджуваних підгрупах

Тип ускладнень	Релапаротомії			
	Підгрупа Іа	Підгрупа Іа	Підгрупа Іб	Підгрупа Іб
Післяопераційний панкреатит	1(4,3%)	–	2 (8,0%)	1 (4,1%)
Арозивна кровотеча	3 (13,0%)	–	5 (20,0%)	3 (12,5%)
Абсцеси черевної порожнини	1 (4,3%)	–	3 (12,0%)	2 (8,3%)



Продовж. табл. 5.2

Тип ускладнень	Релапаротомії			
	Підгрупа Ia	Підгрупа IIa	Підгрупа Iб	Підгрупа IIб
Неспроможність гепатикоєюноанастомозу з перитонітом	–	–	2 (8,0 %)	1 (4,1%)
Неспроможність панкреатоєюноанастомозу	–	–	2 (8,0 %)	–
Всього	5 (21,7 %)	–	14 (56,0 %)	7 (29,1 %)

Отже, відносний ризик розвитку ускладнень, що обумовили проведення релапаротомій в підгрупі Iб визначена тенденція до підвищення показника у 3,1 рази порівняно з підгрупою IIб – відношення шансів  $OR_{Iб/IIб} = 3,1$  (95 %ДІ: 0,80-12,0),  $p = 0,058$ . Частота гастростазу у пацієнтів, яким була виконана кріоабляція в групі Ia склала 18 % (4 хворих). Одному пацієнту підгрупи Ia з нерезектабельною пухлиною ПЗ через 3 міс. після виконання оперативного лікування, в об'ємі кріоабляція пухлини тіла ПЗ, було виконане повторне оперативне втручання – розкриття параканкрозного абсцесу (рис. 5.1), рекріоабляція пухлини ПЗ.

Ускладнень, безпосередньо пов'язаних з виконанням кріоабляції – панкреатичних норниць, некрозу стінки порожнистих органів – не було. Кріошок [90] – цитокін-медійоване ускладнення, яке характеризується важкою коагулопатією, дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові, синдромом поліорганної недостатності, яке переважно пов'язано з використанням подвійних заморожувачих циклів та обсягом тканини, яка заморожується, ми не зустрічали в жодному випадку. Арозивну кровотечу з судин некротизованої пухлини у 3 хворих підгрупи Ia (13,0 %), 5 хворих підгрупи Iб (20,0 %) та 3 хворих підгрупи IIб (12,5 %).



Рис. 5.1 Пухлина ПЗ після кріоабляції та розкриття параканкрозного абсцесу

Післяопераційний панкреатит спостерігали у 1 хворого підгрупи Іа (4,3 %), у 2-х підгрупи Іб (8,0 %) та у 1-го хворого підгрупи Іб (4,1 %). Неспроможність гепатикоєюноанастомозу спостерігали у 2 хворих підгрупи Іб (8,0 %) та одного хворого підгрупи Іб (4,1 %). Неспроможність ПСА спостерігали в двох хворих підгрупи Іб (8 %).

ПДР з зовнішньою панкреатикостою було виконано 9 хворим в підгрупі Іб та одному в підгрупі Іб відповідно. Дебіт панкреатичного соку по панкреатикостомі складав 5–10 мл/добу перші 2-4 доби (панкреатичні ферменти в ньому були відсутні), потім виділення рідини по панкреатикостомі припинялося, через 21 добу дренаж панкреатичної протоки був видалений у всіх хворих. З врахуванням цього в останні сім років ми відмовилися від формування ПСА на користь зовнішньої панкреатикостоми. В післяопераційному періоді всі хворі підгрупи Іа, Іб, Іб та 17 хворих підгрупи Іа отримували ХТ за схемою GEMOX (хіміотерапія була розпочата від 21 до 28 доби після операції, всі хворі отримали повний курс лікування (6 циклів). При МСКТ у хворих підгрупи Іб після виконання паліативної ПДР з

кріоабляцією кукси ПЗ визначалась різка атрофія кукси ПЗ, а у 2 пацієнтів кукса взагалі не визначалась.

Таким чином, кріоабляція кукси ПЗ при виконанні R1-2 резекції є можливою альтернативою тотальної панкреатектомії в плані зменшення операційної травми.

Кріоабляція пухлини супроводжувалася суттєвим симптоматичним ефектом – зниження больового синдрому. Суттєвої різниці у ступені больового синдрому між групою пацієнтів, де виконувалася тільки ізольована кріоабляція чи кріоабляція в комбінації з АХТ, не спостерігали ( $p>0,05$ ). Рівень больового синдрому згідно VAS в підгрупі Ia через 2 тижні після операції складав 2,4, аналогічний показник залишався через 4, 8 та 12 тижнів після операції. Наркотичні аналгетики в цій групі були застосовані у трьох хворих. Рівень больового синдрому згідно VAS в підгрупі IIa через 2 тижні після операції складав 5,2, аналогічний показник залишався через 4 тижні, збільшуючись через 8 та 12 тижнів після операції (6,7), практично всім хворим були застосовані наркотичні аналгетики, у 2 був виконаний хімічний невроліз (рис. 5.2).

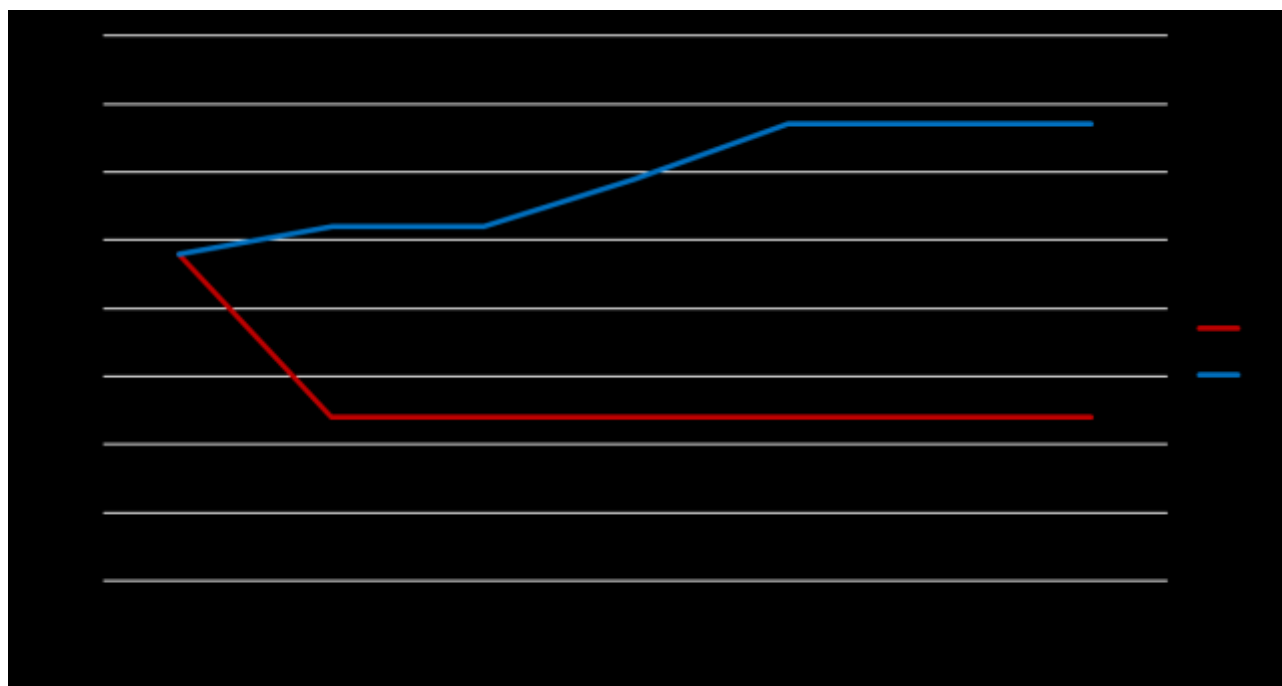


Рис.5.2 Порівняння рівня больового синдрому в досліджуваних підгрупах Ia і IIa за шкалою VAS (Visual Analogue Scale)

MPT та КТ, виконані через 3 міс. після операції в підгрупі Ia, у всіх пацієнтів показали некроз пухлини різного ступеню. Повної відповіді пухлини в підгрупі Ia, відповідно критеріям RECIST, не спостерігалась в жодного пацієнта, частковий – у 47,6 % (10/21), стабілізація процесу – 38,1 % (8/21), прогресія пухлини – 14,3 % (3/21). В підгрупі IIa ці показники склали 0 % (0/20), 20 % (4/20), 35 % (7/20), 45 % (9/20). Відносний ризик прогресії пухлин в підгрупі Ia у порівнянні з підгрупою IIa нижче на 80,0 % – відношення шансів  $OR_{Ia/IIa} = 0,20$  (95 % ДІ: 0,03–1,0),  $p = 0,031$ . Через 3 міс. після операції суттєвої різниці в показниках CA–19–9 у пацієнтів підгрупи Ia та IIa з частковою відповіддю або стабілізацією процесу виявлено не було.

Середній термін спостереження за хворими підгрупи Ia та IIa склав 16 міс. (4-42 міс.), медіана виживаності в підгрупі IIa – 9,7 міс., в Ia – 16 міс. В підгрупі Ia 1-, 2- та 3- річна виживаність склала 74 %, 47 % та 13 %. В даній групі більше одного року прожили 17 пацієнтів, більше 2 років 11 хворих, 3 роки – 3 пацієнта. Один пацієнт прожив 42 міс. В підгрупі IIa 1-, 2- та 3- річна виживаність склала 38 %, 9,5 % та 0 % відповідно. В даній групі більше одного року прожили 8 хворих, 2-а роки прожили 2 хворих. Один пацієнт прожив 26 міс. Фактори, які негативно впливають на виживаність, є наявність метастазів в печінку, асцит, ранні післяопераційні ускладнення (рис. 5.3).

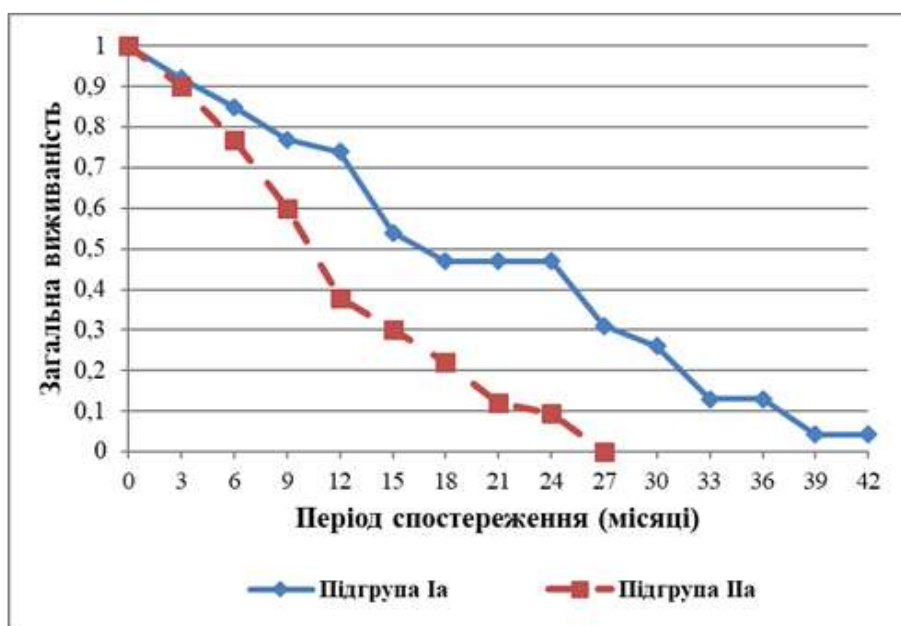


Рис. 5.3 Порівняльний аналіз виживаності хворих в підгрупах Ia та IIa

Вірогідність виживаності за вказаний період майже в 2,4 рази вище в підгрупі Ia у порівнянні з підгрупою IIa – *Hazard ratio*  $HR = 2,39$  (1,51 – 3,78);  $p = 0,001$ . Фактори, які негативно впливають на виживаність, є наявність метастазів в печінку, асцит, ранні післяопераційні ускладнення.

Показники якості життя за SF-36 як по фізичним, так і психологічним доменам, були суттєво вищі у хворих підгрупи Ia, що в першу чергу пов'язано зі зменшенням больового синдрому. В підгрупі IIa всі пацієнти відмічали прогресуюче зниження якості життя за усіма модулями, у той час як хворі підгрупи Ia визначали позитивні «помірні зміни» в загальному стані здоров'я на 8 та 12 тижні спостереження (рис. 5.4).

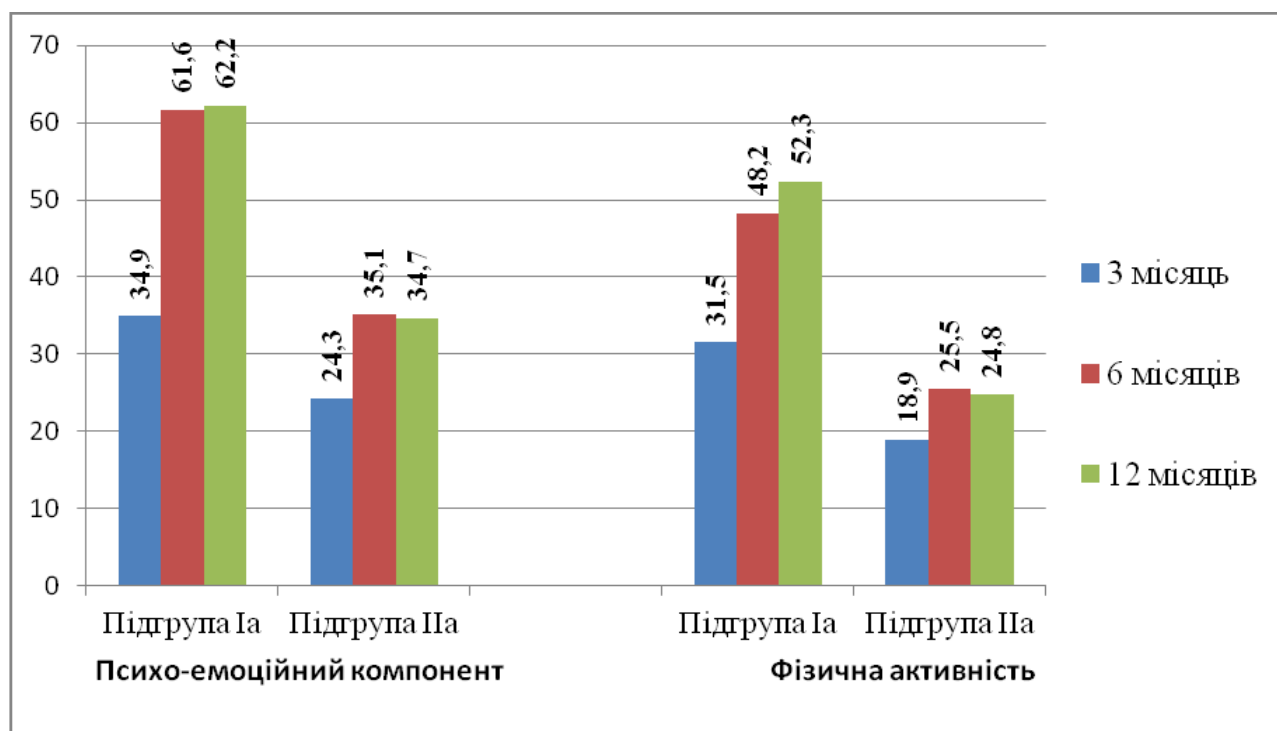


Рис. 5.4 Порівняльна динаміка фізичної активності та психо-емоційного компоненту якості життя в досліджуваних підгрупах Ia та IIa

Характерна статистично значима різниця між підгрупами Ia та IIa. Оцінка якості життя хворих збільшується за період 3-6 місяців ( $p < 0,05$ ) та залишається без суттєвих змін в період 6-12 місяців.

Аналізуючи існуючі літературні дані, виявлено, що відсутні роботи, в яких оцінюють віддалені функціональні результати резекції ПЗ з втручанням на магістральних судинах. При аналізі результатів проведених нами оперативних втручань встановлено, що крайова резекція ворітної вени ( $n = 5$ ) в підгрупі Пб не призводить до суттєвих післяопераційних функціональних порушень, збільшення частоти непосредних та віддалених ускладнень і летальності. Нами спостерігалася висока післяопераційна летальність при виконанні операцій в об'ємі проксимальної резекції ПЗ з резекцією та протезуванням ворітної вени та/чи верхньої брижової вени (підгрупа Пб – 3/9 (33 %), з них після ПДР – 1 хворий, внаслідок серцево-судинної та печінкової недостатності, при цьому тромбоз судинного трансплантанту спостерігали лише в 1 випадку після ТПЕ в підгрупі Пб. Несприятливими є і віддалені результати проведених операцій, що полягали у відсутності/суттєвому зниженні кровотоку через протез на 8-14 міс після операції – 3/6 (50 %) в підгрупі Пб. У всіх оперованих хворих були наявні ознаки портальної гіпертензії та транзиторного асцити. Враховуючи такі наслідки судинних резекцій, для покращення віддалених результатів лікування хворих, а також з метою збільшення радикальності оперативного втручання, нами був розроблений та впроваджений в клінічну практику метод кріоабляції стінки судини, ураженою пухлиною (22 хворих підгрупи Іб, летальність складала 9 %, померло 2 хворих).

Показами до застосування кріоабляції стінки судини, що уражена пухлиною, були наявність резидуальної пухлини на судині, сумніви в радикальності операції за наявності тісного контакту пухлини з стінкою ВВ/ВБВ. На початку кріовпливу спостерігали примерзання стінки судини до кріоаплікатора. В подальшому, зона кріовпливу захоплювала оточуючі тканини навколо судини (рис. 5.5).

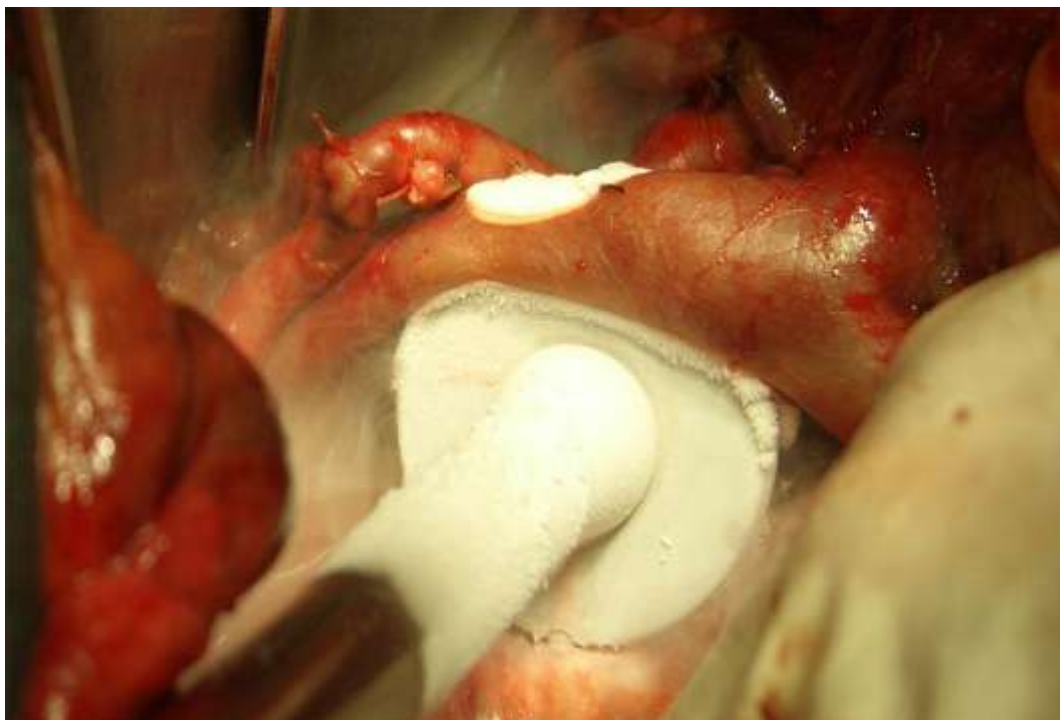


Рис. 5.5 Кріоабляція резидуальної пухлини стінки ворітної вени

Відтаювання судини спостерігали з боку притоку крові, суттєвих візуальних змін судинної стінки після кріоабляції не спостерігали. Визначено, що протипоказанням до виконання кріоабляції є повне проростання судинної стінки пухлиною, оскільки це суттєво збільшує ризик арозивних кровотеч в післяопераційному періоді. Локальний рецидив в зоні кріоабляції судини ( $n = 22$ ) спостерігали у 2-х хворих (9 %) підгрупі Іб. Тромбозу судин не було у жодного хворого.

Застосований метод має прийнятні безпосередні і віддалені функціональні результати зі збереженням онкологічної радикальності.

Вдосконалення хірургічних технологій із застосуванням кріоабляції резидуальної пухлини магістральних судин при проведенні паліативних резекцій підшлункової залози дозволило знизити післяопераційну летальність до 9 %, в порівнянні з резекцією і протезуванням судин, де летальність склала 33 % ( $p=0,016$ ). Якість життя хворих в підгрупі Іб та ІІб поступово зростала протягом першого року спостереження і суттєво не змінюється протягом наступних трьох років спостереження (рис. 5.6).

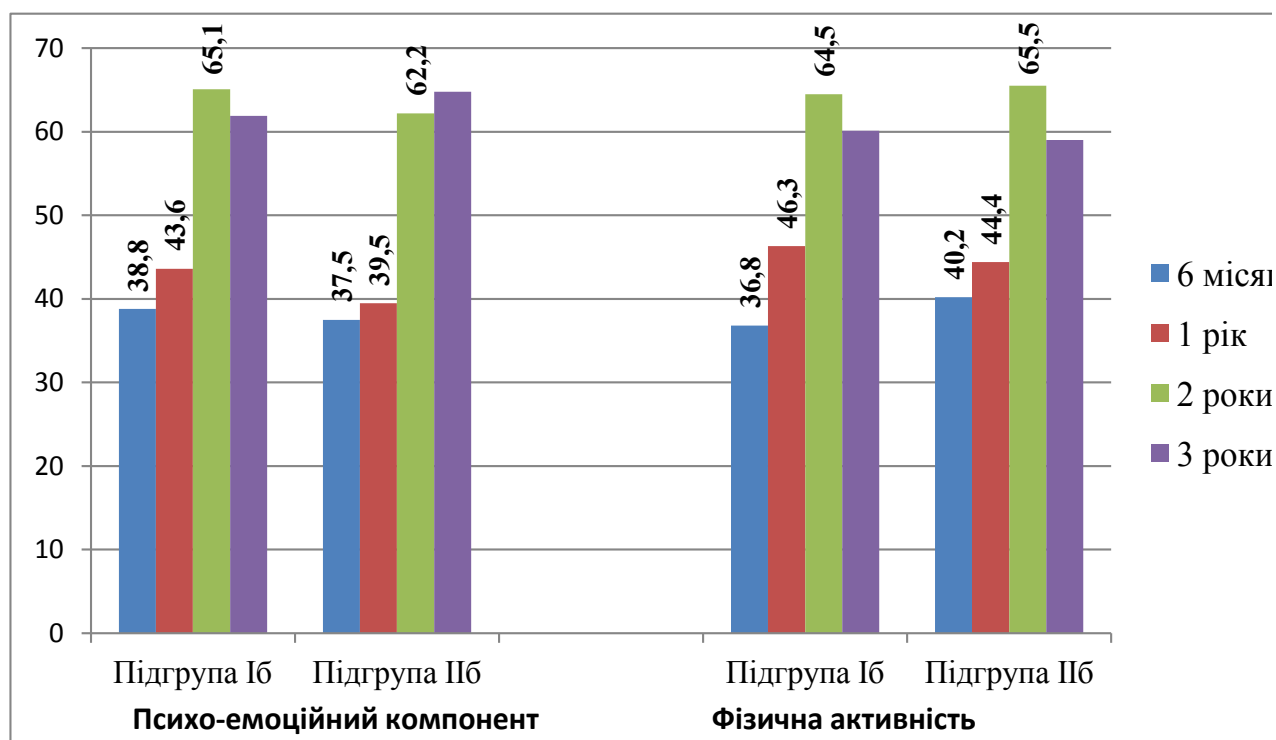


Рис. 5.6 Порівняльна динаміка фізичної активності та психо-емоційного компоненту якості життя в досліджуваних підгрупах Іб та ІІб

1-, 3-, 5- річна виживаність в підгрупі Іб склала 76 %, 48 %, і 16 %, медіана виживаності 29 міс., а в підгрупі ІІб – 66,7 %, 37,6 % і 12,5 %, медіана виживаності 22 міс., відповідно (менша на 7 місяців у порівнянні з підгрупою Іб). На першому році життя після операції в підгрупі Іб померло 6 хворих, на третьому – 10 хворих, 9 пацієнтів пережили бар'єр у три роки, з них 5 померло, а 4 хворих мали тривалість життя більше 5 років, серед яких 2 пацієнта живуть 7 та 8 років. В підгрупі ІІб на першому році життя після оперативного лікування померло 7 хворих, до третього року ще 6 хворих, в період між 3 та 5 роком померло 8 хворих, 5-ти річний період прожили 3 пацієнта, серед яких один пацієнт прожив 6 років (рис. 5.7).



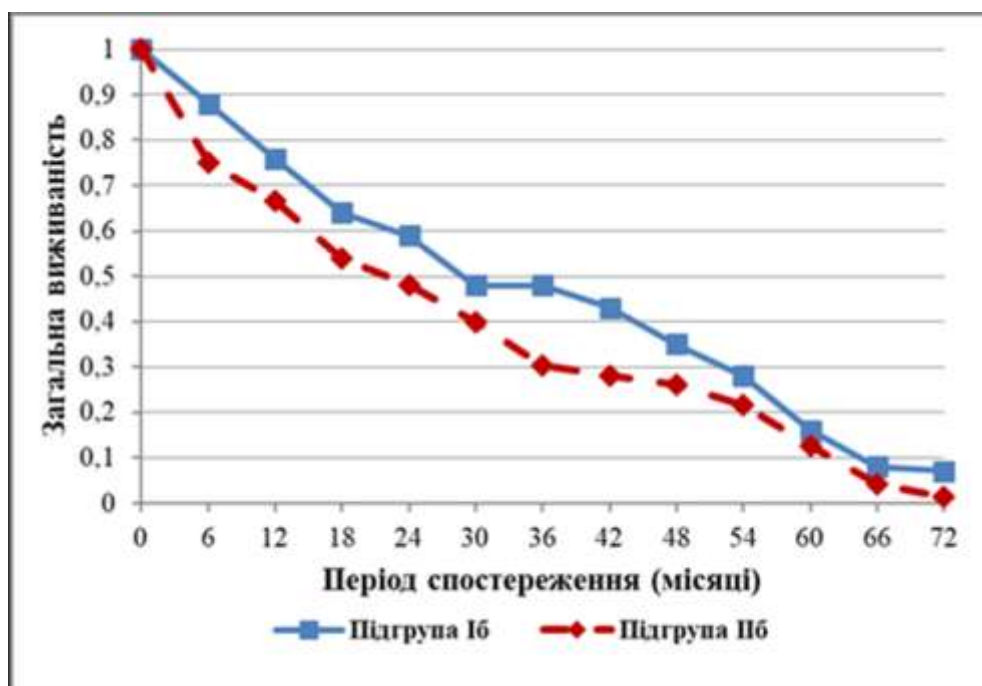


Рис. 5.7 Порівняльний аналіз виживаності хворих в підгрупах І6 та ІІ6

Вірогідність виживаності за 5-річний період в підгрупі І6 перевищує аналогічні показники підгрупи ІІ6 – *Hazard ratio* (ІІ6/І6)  $HR = 2,15(1,1-3,6)$ ;  $p = 0,022$ .

Узагальнена оцінка результатів у вигляді відносного ризику летальності та ускладнень досліджуваних груп наведена на рис. 5.8.

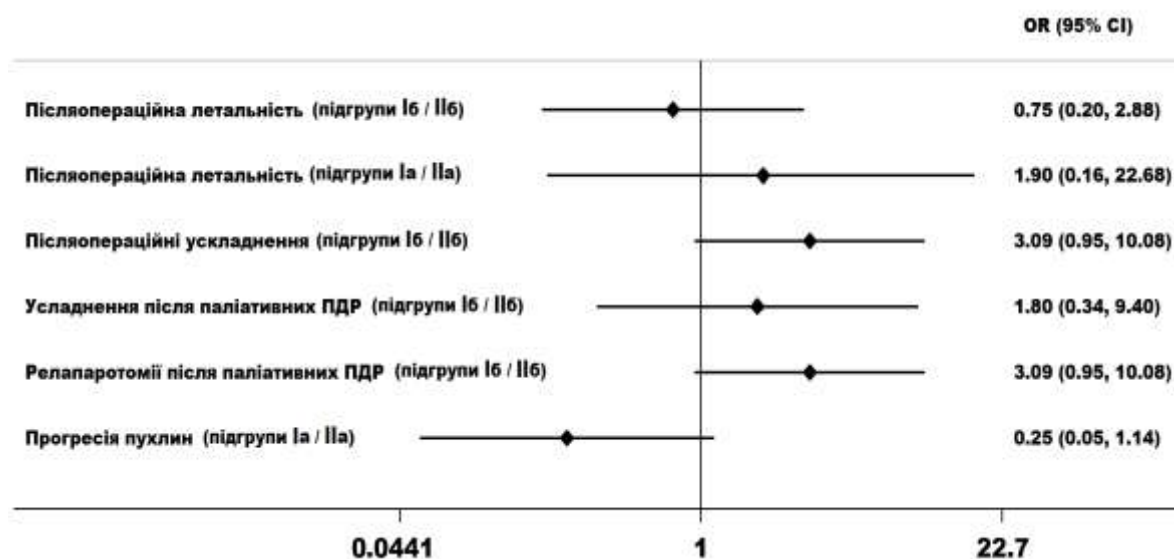


Рис. 5.8 Порівняльна оцінка відносного ризику ускладнень та летальності в досліджуваних групах (оцінка відношення шансів, *OR*)

Таким чином, застосування розроблених алгоритмів кріохірургічного лікування хворих з пухлинними ураженнями підшлункової залози при симптоматичних, паліативних оперативних втручаннях та R1-2 резекціях показало їх клінічну ефективність, дозволило збільшити виживаність хворих та покращити якість життя.

### **5.1 Патоморфоз пухлин підшлункової залози після кріоабляції в різні терміни післяопераційного періоду**

Досліджено препарати пухлини ПЗ у хворих підгрупи Ia на нерезектабельний РПЗ, де була виконана її кріоабляція ( $n = 8$ , аутопсійні випадки чи пацієнти, яким виконана релапаротомія з приводу післяопераційних ускладнень), в термін 10 діб – 8 міс. після операції. При оцінці виявлених морфологічних змін встановлено, що дія кріогенних температур призводить до розвитку асептичного некрозу пухлини, та, при лізісі і абсорбції некротичних мас, – розвитку процесів фіброзу та склерозу ПЗ.

На 14 добу після кріоабляції спостерігали набряк паренхіми пухлини, діapedезні крововиливи в її товщу, була порушена цілісність судин мікроциркуляторного русла, відбувався некроз дрібних артерій, капілярів, вен. Клітинні елементи не виявлялися, стінки були гомогенні, а в деяких ділянках проходило скупчення ядерного детриту. Повна відсутність лейкоцитарного валу на межі кріомодифікованих тканин, де був відсутній вплив кріогенних температур, що свідчить про асептичний характер некрозу.

Спостерігали поля ішемічного, геморагічного некрозів, тромбоз внутрішньоорганних вен в паренхімі ПЗ, яка не була уражена пухлиною. Наявні некротизовані острівці Лангерганса, розрізнити клітинний склад в них було неможливо внаслідок перетворення клітин у гомогенний детрит слабкоеозинофільний чи слабкобазофільний при фарбуванні гематоксилін-еозином. Водночас багато острівців Лангерганса виглядали інтактними при

світловій мікроскопії. Ендокринна паренхіма органу в цілому підлягала значно меншій альтерації ніж екзокринна (рис. 5.9).

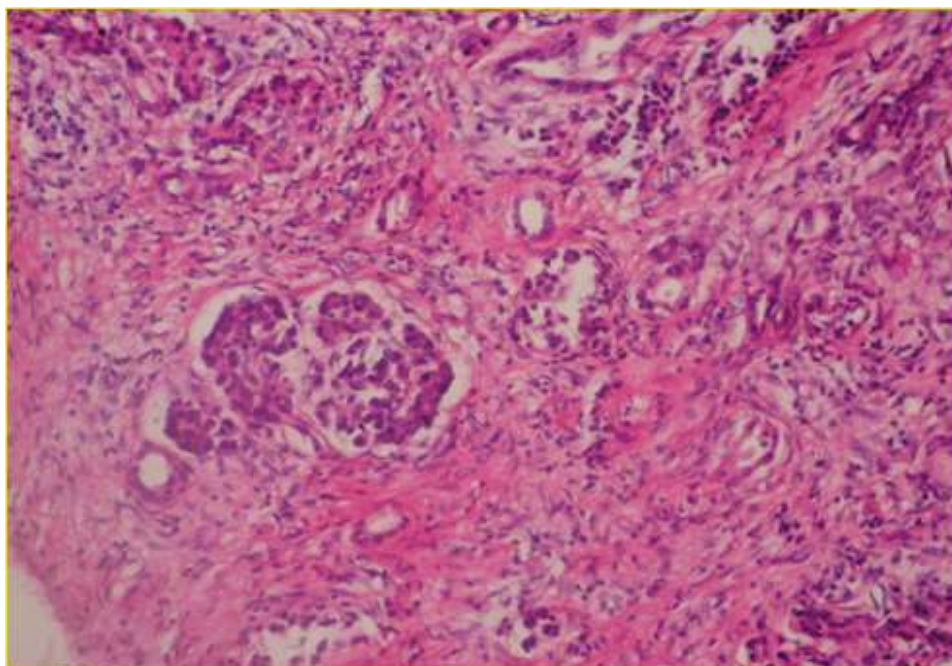


Рис. 5.9 Збережені острівці Лангерганса після кріоабляції (ГЕ, x100)

Через 3–5 місяців після кріоабляції бачимо масивний склероз стромы пухлини та прилеглої частини ПЗ. Спостерігаємо значну кількість гігантських багатоядерних макрофагів. Аналіз дослідження аутопсійних та біопсійних препаратів ПЗ (рис. 5.10).

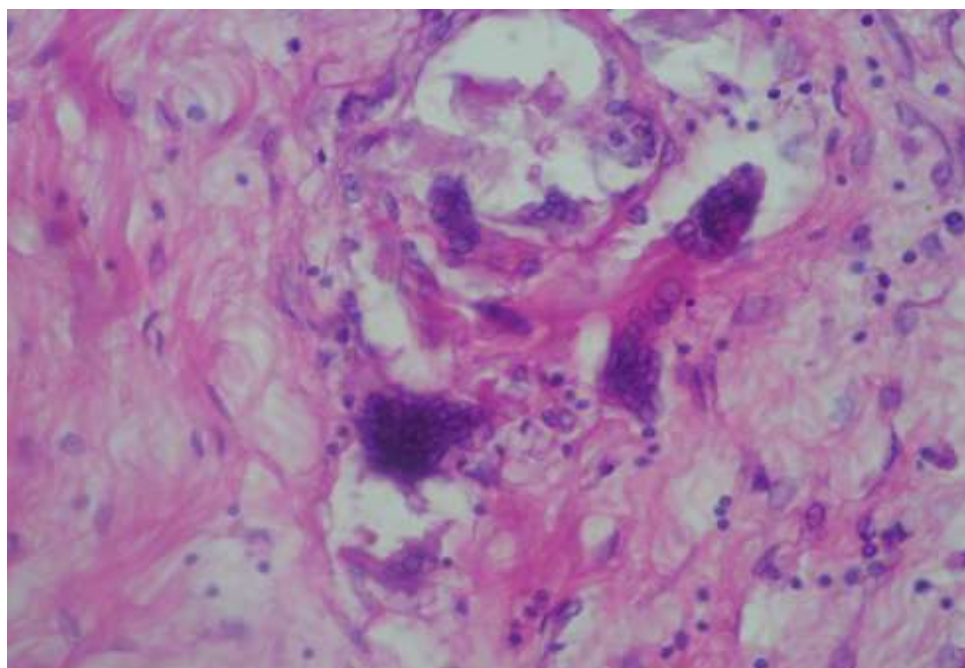


Рис. 5.10 Гігантські багатоядерні макрофаги після кріоабляції пухлини ПЗ (ГЕ, x400)

Деякі групи пухлинних клітин були ізольовані серед пластів сполучної тканини. В деяких спостерігалася пустота, виповнена детритом. В просвіті дрібних судин ПЗ знаходилися девіталізовані пухлинні клітини (рис. 5.11).

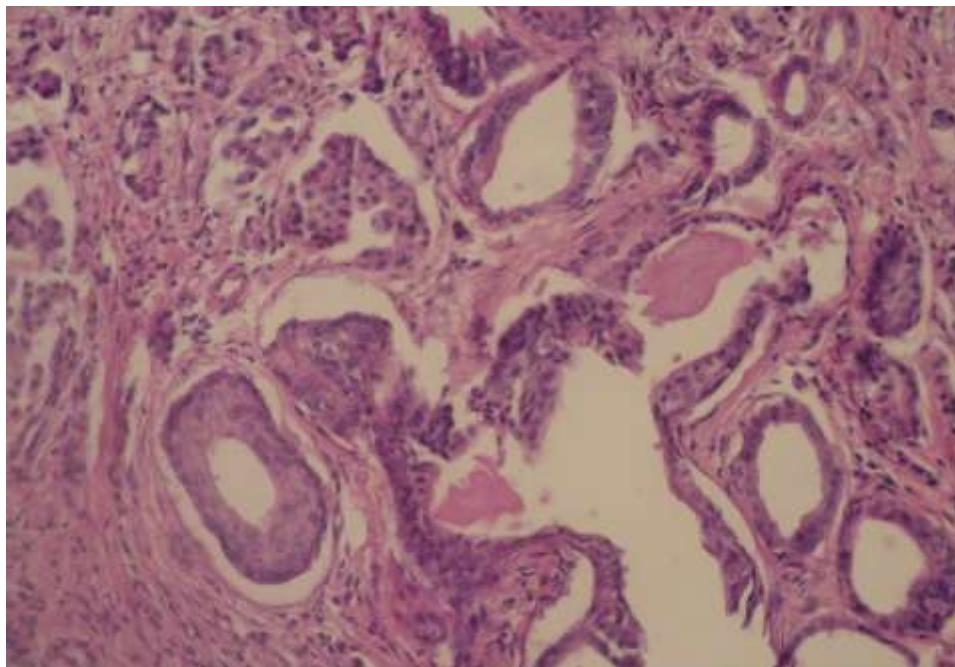


Рис. 5.11 Карциноматоз судин після кріоабляції пухлини ПЗ (ГЕ, x200)

Масивне розростання сполучної тканини було в прилеглій тканині ПЗ. Проявлялася її септація з заміщенням паренхіми сполучною тканиною в збережених часточках. Було видно множинні вогнища проліферації протоків при повній атрофії ацинарної тканини. Поруч знаходилися дрібні островці ендокринної тканини. Склалися вони з великих клітин з світлою цитоплазмою, також з дрібних клітин з гіпертрофованими ядрами.

Підсумовуючи все, ми впевнилися, що кріоабляція пухлини призводить до позитивного патоморфозу зі зниженням життєздатності пухлинних клітин при розвитку в ранні терміни дисциркуляторно-некротичних, а потім склеротичних та атрофічних процесів екзокринної паренхіми. Водночас зберігаються ділянки ендокринної паренхіми, що попереджає розвиток важких метаболічних порушень в післяопераційному періоді.

## Висновки

1. Розроблені хірургічні методики, які включають застосування кріоабляції резидуальної пухлини магістральних судин при проведенні паліативних резекцій підшлункової залози, дозволили знизити післяопераційну летальність до 9 %, в порівнянні з резекцією і протезуванням судин, де летальність склала 33 %.

2. Встановлено, що показаннями до виконання кріоабляції є нерезектабельні пухлини підшлункової залози, резидуальні пухлини судинних структур, R1-2 резекції. Визначено, що протипоказанням до виконання кріоабляції є повне проростання судинної стінки пухлиною, оскільки це суттєво збільшує ризик арозивних кровотеч в післяопераційному періоді.

3. Застосування кріоабляційних технологій при паліативних оперативних втручаннях та R-2 резекціях дозволило покращити якість життя хворих та поліпшити показники 1-, 3-, 5- річної виживаності з 66,7 %, 37,5 % і 12,5 % до 76 %, 48 %, і 16 % відповідно, а медіану виживаності з 22 до 29 місяців.

4. Впровадження кріохірургічної методики в комбінації з симптоматичними операціями, як компоненту комбінованого лікування, дозволило покращити показники 1-, 2- та 3- річної виживаності з 38 %, 9,5 % та 0 %, до 74 %, 47 % та 13 % відповідно. А медіану виживаності з 9,7 місяців до 16 міс. Зменшити больовий синдром згідно VAS (вихідний рівень больового синдрому 4,3) до 2,4 та поліпшити відповідь пухлини на лікування через 3 місяці, які, відповідно критеріям RECIST 1.1, які в групі без застосування кріоабляції склали: часткова відповідь – у 20 % хворих, стабілізація процесу – 35 %, прогресія пухлини – 45 %, а із застосуванням кріоабляції – 47,6 %, 38,1 %, 14,3 % відповідно.

5. Кріоабляція пухлини призводить до зниження життєздатності пухлинних клітин, розвитком в ранні терміни дисциркуляторно-некротичних, а потім – склероатрофічних процесів.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Дронов О. І. Вибір хірургічної тактики при пухлинах підшлункової залози та органів малого тазу з ураженням магістральних судин / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, С. В. Земсков, О. А. Скомаровський, Р. Д. Добуш, Ю. П. Бакунець // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2014. – Вип. 2(50). – С. 54–61. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

2. Дронов О. І. Синдром мальасиміляції після резекцій підшлункової залози: патоморфологічні особливості, діагностика та лікування / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – Вип. 1(33), том 11. – С. 52–56.

3. Дронов О. І. Тотальна панкреатектомія в хірургії злоякісних новоутворень підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Клиническая онкология, специальный вып. I. – 2011. – С. 23–26. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).*

4. Дронов О. І. Вибір хірургічної тактики у хворих з злоякісними новоутвореннями органів біліопанкреатодуоденальної зони з ураженням магістральних судин / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач, Д. Л. Любенко // Клінічна хірургія. – 2012. – № 4. – С. 14. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).*

5. Дронов О. І. Кріоабляція в комплексному лікуванні хворих на поширений рак підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Хірургія України. – 2008. – № 4 (додаток 2). – С. 23–25.

*(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, узагальнив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

6. Дронов О. І. Лікування раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 1. – С. 58–61.

7. Дронов А. И. Комплексное лечение рака поджелудочной железы / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Науково-практичний журнал. Український Журнал Хірургії. – 2011. – № 4(13). – С. 20–24.

8. Дронов О. І. Роль кріоабляції в поєднанні з паліативною резекцією в комплексному лікуванні місцевопоширеного та метастатичного раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Клінічна хірургія. – 2007. – № 5–6. – С. 7–8. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, узагальнив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

9. Дронов О. І. Кріохірургічні технології в комплексному лікуванні раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2007. – С. 114–117.

10. Козачук Є. С. Кріохірургічна абляція вогнищевої патології печінки злоякісного генезу / Є. С. Козачук, Р. Д. Добуш, Д. Л. Любенко, П. П. Бакунець, К. О. Задорожна // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 4. – С. 28–30. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, узагальнив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

11. Дронов О. І. Повторні та реконструктивні операції після резекцій підшлункової залози / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина, випуск 2 (41). – 2011. – С. 75–80.

12. Dronov A. I. Cryosurgery for multimodal treatment of advanced abdominal and pelvic malignancies / A. I. Dronov, Ye. A. Kryuchyna, R. D. Dobush // International Society of Cryosurgery. – 16<sup>th</sup> World Congress of the ISC. – Congress Book. – October 29<sup>th</sup> – November 2<sup>th</sup>. – 2011. – Hofburg, Vienna, Austria. – P. 160.

13. Dronov A. I. Cryochemotherapy in treatment of the patients with advanced pancreatic cancer / A. I. Dronov, Ye. A. Kryuchyna, R. D. Dobush // International Society of Cryosurgery. – 16th World Congress of the ISC. – Congress Book. – October 29<sup>th</sup> – November 2<sup>th</sup>. – 2011. – Hofburg, Vienna, Austria. – P. 151–152.

14. Dronov A. I. Tumor cryoablation combined with palliative surgery in the treatment of borderline resectable and unresectable pancreatic cancer / A. I. Dronov, Ye. A. Kryuchyna, R. D. Dobush, A. I. Gorlach // International Society of Cryosurgery. – 17<sup>th</sup> World Congress of the International Society of Cryosurgery. – Congress Book. – December 11<sup>th</sup> – 13<sup>th</sup>. – 2013. – Bali, Indonesia. P. 151–152. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, систематизував отримані результати, сформулював висновки).*

15. Дронов А. И. Использование криохирургических технологий в комбинированном лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вторая Международная научно-практическая конференция «Криохирургия. Современные методы и инновационные технологии». – 2012. – Росія, Санкт-Петербург. – С. 19–21.

16. Дронов А. И. Криохирургические технологии в лечении местнораспространенного рака поджелудочной железы с опухолевой инвазией магистральных сосудов и тотальным поражением железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вторая Международная научно-практическая конференция «Криохирургия. Современные методы и инновационные технологии». – 2012. – Росія, Санкт-Петербург. – С. 22–25.

17. Дронов О. І. Кріохірургічні технології в абдомінальній хірургії / О. І. Дронов, С. В. Земсков, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, Є. С. Козачук // XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова. – 26–28 вересня 2018. – Київ. – С. 569–570. *(Дисертант здійснив аналіз літературних даних, систематизував первинну медичну інформацію).*



## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема лікування раку підшлункової залози (РПЗ) залишається актуальною і не до кінця вирішеною. Результат аналізу сучасних літературних джерел відносно злоякісних захворювань підшлункової залози (ПЗ) свідчить про стабільне зростання показників захворюваності на РПЗ з кожним роком у всіх країнах, незалежно від рівня економічного та соціального розвитку [126, 71, 161]. Показники захворюваності на РПЗ складають 11,3 на 100 тис. населення, що відповідає 8 місцю серед всіх злоякісних новоутворень у чоловіків та 10 місцю у жінок. З числа вперше виявлених захворювань на РПЗ у 2017 році мали I-II стадію – 32,3 %, III стадію – 13 %, IV – 38 %, невизначена стадія – 16,7 % (Бюлетень Національного канцер-реєстру України №19 – 2016–2017).

Показники виживаності при РПЗ залишаються низькими: загальна 5-річна виживаність пацієнтів з РПЗ складає близько 6 % (Epidemiology of pancreatic cancer. Milena Pic. et al., 2016). На ранніх стадіях діагностується 9,4% випадків, 5-річна виживаність становить 29,3 %. На пізніх стадіях діагностується 52 % випадків, 5-річна виживаність складає 2,6 % (Канцер-реєстр Національного інституту раку США 2012–2016).

Враховуючи високий відсоток виявлення РПЗ на пізніх стадіях захворювання є актуальним покращення показників виживаності та якості життя у даного контингенту хворих. Вирішення цієї проблеми у наш час фахівці пов'язують з розробкою комбінованих методів лікування. Використання кріоабляції в поєднанні з хіміотерапією пухлин ПЗ є перспективним, а в ряді випадків єдиним, що дозволяє продовжити життя хворим, затримати ріст та розвиток пухлинної тканини, усунути або зменшити інтенсивність больового синдрому. На сучасному етапі в Україні не проводяться роботи по впровадженню кріотехнологій в лікуванні пухлин ПЗ.

В світовому досвіді, кріохірургічне лікування РПЗ, особливості його застосування та ефективність дії кріогенних температур на тканину та пухлину ПЗ, недостатньо вивчені, нечітко сформульовані показання та протипоказання для застосування методики кріоабляції, не визначені часові режими в залежності від локалізації пухлини, результативність.

В основу роботи покладено аналіз клінічного матеріалу результатів лікування 93 хворих на РПЗ, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі хірургії захворювань печінки, підшлункової залози та жовчних шляхів імені В. С. Земскова на базі Київської міської клінічної лікарні № 10, що є клінічною базою кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця за період з 2006 по 2017 роки. Робота складалась з трьох основних етапів.

На першому етапі було проведене експериментальне дослідження основною метою якого було вивчення патоморфозу тканини ПЗ після кріоабляції в різні терміни післяопераційного періоду. Матеріалом нашого дослідження служили зразки тканини ПЗ 20-ти білих статевозрілих щурів. Постановка експерименту відповідала загальним етичним принципам експериментів на тваринах. Тварин наркотизували тіопенталом натрію. Кріоабляцію ПЗ виконували рідким азотом  $-180^{\circ}\text{C}$  з експозицією 4–5 хв. Досліджуваних тварин забивали через 2 доби, а також 1, 2 і 3 тижні після постановки експерименту. Протягом часу експерименту вижили всі щурі. Тобто факт заморожування тканини не призводить до летальних наслідків ні в «гострому», ні в «хронічному» періоді експерименту. На етапах альтерації (2-га доба), ексудації (1-й тиждень) ще можна було розпізнати окремі наслідки кріовпливу. В морфології змін в ПЗ на кінець 1-го тижня мали всі характеристики гострого некротичного панкреатиту. Починаючи з середини-кінця другого тижня, фібропродуктивні та репаративні процеси домінують над процесами деструктивними та дегенеративними, зменшуються набрякові та циркуляторні явища. Проліферативні зміни носять звичайний характер і

відповідають тим морфологічним змінам, які нам відомі на клінічному аутопсійному та операційному матеріалі при хронічному дегенеративному панкреатиті. В подальшому це стало основою в розробці нових оперативних втручань, спрямованих на профілактику післяопераційного панкреатиту після кріоабляції пухлин ПЗ.

Другий етап роботи мав за мету розробку формули часу кріодії на пухлину ПЗ в залежності від локалізації, лікувального алгоритму при РПЗ. Вдосконалення відомих та розробку нових оперативних втручань, спрямованих на профілактику післяопераційного панкреатиту після кріоабляції пухлин ПЗ, зниження дисемінації пухлинних клітин та розширення радикальності оперативного втручання.

Так, виходячи із формули, наведеної у Патютко, Котельніков 2007 р., стосовно того, що «...розміри зони заморожування і зв'язаної з нею зони некрозу визначаються підведеною «дозою холоду» ( $Dz$ ), яка пропорційна добутку площі контакту інструменту з тканиною ( $Sk$ ), температури ( $Tk$ ) і часу кріодії ( $tk$ )...», визначене наступне співвідношення:

$$Dz = k, tk).$$

Після переформатування вищенаведеної формули, відносно показника ( $tk$ ), було отримано співвідношення:

$$tk = k, Sk).$$

На основі вищезазначеної формули розроблені регресійні (економетричні) моделі. Рівняння розроблених моделей отримані для 11 позицій зміни часу кріодії в інтервалі від 0 до 5 хвилин при температурі заморожування мінус  $180^{\circ}\text{C}$  та застосуванням аплікаторів, відповідно, з діаметрами 30 мм та 40 мм.

З метою профілактики післяопераційного панкреатиту головки ПЗ при нерезектабельній пухлині тіла, нами було розроблено та впроваджено в клінічну практику оперативне втручання, що полягало в трансекції головки ПЗ з кріоабляцією пухлини тіла та хвоста. З метою профілактики післяопераційного

панкреатиту тіла, хвоста при кріоабляції нерезектабельної пухлини головки ПЗ розроблене нове оперативне втручання, що полягає в тому, що на першому етапі операції проводять трансекцію ПЗ на рівні перешийка з накладанням П-подібних швів на проксимальну та дистальну культі залози з наступним виконанням кріоабляції нерезектабельної пухлини головки ПЗ та обов'язковою дуоденектомією  $2/3$  її окружності. Під визначенням «трансекція» розуміли повне перетинання паренхіми ПЗ на рівні перешийка. З метою попередження дисемінації пухлинних клітин при хірургічному лікуванні раку головки ПЗ, було розроблено та впроваджено в клінічну практику оперативне втручання, що передбачає лігування артеріальних та венозних судин, які здійснюють кровопостачання у залозу, виконання кріоабляції пухлини з наступною її мобілізацією та видаленням. Хворим з тотальним ураженням ПЗ, що є фактором несприятливого наслідку тотальної панкреатектомії (ТПЕ), з метою профілактики тяжких порушень, нами був розроблений та впроваджений в клінічну практику спосіб виконання ПДР з кріоабляцією кукси ПЗ та застосуванням цитотоксичних агентів в післяопераційному періоді. Розроблено лікувальний алгоритм при РПЗ.

На третьому етапі роботи, ґрунтуючись на даних, отриманих на попередніх етапах дослідження, було застосовано на практиці лікувальний алгоритм при РПЗ, встановлено показання та протипоказання до застосування кріохірургічної методики у хворих з пухлинними ураженнями ПЗ, визначено характер морфологічних змін в пухлині ПЗ, яка підлягала кріоабляції.

В дослідження включено 93 хворих, яких було розділено на дві групи: група I (основна) – 48 хворих на РПЗ, яким виконувалися оперативні втручання з використанням кріоабляційної методики. Група II (порівняльна) – 45 хворих на РПЗ, яким виконувалися оперативні втручання без використання кріоабляційної методики. Кожна з груп була розділена на дві підгрупи. Пацієнти I групи розділені на підгрупу Ia та Ib, Ia – 23 хворих на РПЗ з нерезектабельними пухлинами (T4N1M0-1), яким виконувалась кріоабляція

пухлини ПЗ (тіла, хвоста, тотальне ураження) як самостійний метод та в комбінації з шунтуючими операціями; Іб – 25 хворих на РПЗ (Т3-4N0-1M0-1), яким виконані паліативні хірургічні втручання, R-2 резекції в комбінації з кріоабляцією. Пацієнти II групи розділені на підгрупу Іа та Іб, Іа – 21 хворих на РПЗ з нерезектабельними пухлинами (Т4N1M0-1), яким виконана експлоративна лапаротомія або симптоматичні операції без використання кріоабляційної методики; Іб – 24 хворих на РПЗ (Т3-4N0-1M0-1), яким виконані паліативні оперативні втручання, R1-2 резекції без використання кріоабляційної методики. Паліативні резекції носили вимушений циторедуктивний характер, оскільки проводились за життєвими показами у пацієнтів з ускладненнями пухлинного процесу (розпад пухлини з шлунково-кишковою кровотечею тощо), на фоні тяжкого загального стану, що не дозволяло розширити радикальність оперативного втручання. В основу розподілу хворих покладений вид оперативного втручання, який було застосовано в кожній підгрупі.

Групи дослідження статистично не відрізнялись за віковими, гендерними показниками, характером основної та супутньої патології, що дозволило проводити порівняльний аналіз результатів лікування між групами. Порівняльний аналіз хворих проводився між підгрупами Іа з Іа та Іб з Іб.

Середній вік хворих підгрупи Іа складав  $61,4 \pm 11,5$  р., підгрупи Іа –  $54,4 \pm 12,4$  р. ( $p_{Ia-IIa} = 0,06$ ), підгрупи Іб –  $56,3 \pm 12,1$  р. та підгрупи Іб –  $54,7 \pm 9,6$  р. ( $p_{Ib-IIb} = 0,612$ ). Із загальної кількості хворих чоловіків – 51 (54,8%) і жінок – 42 (45,2 %), середній вік хворих складав  $56,7 \pm 11,4$  років.

У 34 (36,5 %) хворих пухлина уражала головку ПЗ, головку та тіло – 5 (5,4 %) хворих, тіло – 21 (22,6 %) хворий, тіло та хвіст – 13 (14 %), хвіст – 2 (2,1 %), тотальне ураження ПЗ – у 18 (19,4 %) хворих.

Розмір пухлини за даними УЗД, МРТ, СКТ коливався від 3,5 до 8 см в діаметрі. Медіана розміру пухлини склала  $4,5 \pm 1,5$  см.

Тривалість спостереження за оперованими хворими склала 26 міс (7–98 міс.). Для оцінки якості життя хворих використовували опитувальник MOS–SF–36 (Medical Outcomes Study Short Form–36 – дослідження медичних результатів – SF–36) (Ware J. E., 1992). Дослідження проводили через 1, 3, 6 міс., 1, 2, 3 та 5 роки після операції. Вибір термінів отримання відповідної інформації визначався строками медико-соціальної реабілітації.

Ступінь больового синдрому оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (Visual Analog Scale, VAS) і цифровою рейтинговою шкалою (Numerical Rating Scale, NRS). Ступінь хірургічних ускладнень оцінювали за класифікацією Clavien-Dindo 1992 р. Класифікація включає V ступенів ускладнень.

Протокол мікроскопічного дослідження при РПЗ містив верифікацію гістологічного типу пухлини, ступінь злоякісності (диференціювання). В роботі використана TNM класифікація злоякісних пухлин ПЗ Міжнародного протиракового союзу (7-а редакція 2009 рік), у всіх хворих морфологічно пухлина була представлена аденокарциномою різного ступеня диференціювання.

Повна інформація щодо кожного хворого, який був залучений до дослідження, зібрана в електронній базі даних. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми STATISTICA v7.0. Порівняльний аналіз за якісними ознаками проведений з використанням критерію  $\chi^2$  з поправкою Йейтса чи точного критерію Фішера. Описова статистика містила розрахунок медіани, мінімального і максимального значення ознак. Різниця між ознаками вважалася статистично достовірною при значеннях  $p < 0,05$ .

В результаті комплексного аналізу результатів лікування хворих з пухлинними ураженнями ПЗ за допомогою розробленої тактики хірургічного лікування, що врахувала клінічну успішність, загальну ефективність застосованих хірургічних технологій, слід виділити наступні положення.

Були здійснені розрахунки часу кріодії на пухлину ПЗ, які показали наступне. Час кріодії при температурі заморожування мінус 180°C та площі контакту інструменту з тканиною, з діаметром 30 мм відповідно підведеної «دوزи холоду» становить:

$$\text{якщо } Dz180_{30} = 55, \text{ то } T180_{30} = 7,12 \text{ (хв).}$$

А відповідно, з діаметром 40 мм згідно підведеної «دوزи холоду» становить:

$$\text{якщо } Dz180_{40} = 66, \text{ то } T180_{40} = 7,04 \text{ (хв).}$$

Дані розрахунки часу кріоабляції пухлинних уражень в ділянці тіла та хвоста ПЗ є оптимальними. В ділянці головки, час кріоабляції потрібно збільшувати до 10 хв, що зумовлено більш інтенсивним кровопостачанням. Необхідність зазначеної розробки та доцільність цих моделей зумовлено тим, що отримані в результаті розрахунки надали додаткову інформацію для виявлення змістовних факторів та оцінки їх впливу на показник часу кріодії та подальшого використання в практиці.

Післяопераційна летальність в підгрупі Іа склала 8,6 % (померло 2 хворих), в підгрупі Іа – 4,7 % (помер 1 хворий) ( $p = 0,37$ ), підгрупі Іб – 20,0 % (померло 5 хворих), підгрупі Іб – 25,0 % (померло 6 хворих) ( $p = 0,675$ ). Загальна летальність 15 % (14 хворих). Частота ускладнень з приводу яких були виконані повторні операції у хворих підгрупи Іа склала 21,7 % (5 ускладнень із 23 хворих), у хворих підгрупи Іб – 56,0 % (14 ускладнення із 25 хворих), у хворих підгрупи Іб – 29,1 % (7 ускладнень із 24 хворих). Отже, відносний ризик розвитку ускладнень, що обумовили проведення релaparотомій в підгрупі Іб визначена тенденція до підвищення показника у 3,1 рази порівняно з підгрупою Іб – відношення шансів  $OR_{Iб/IIб} = 3,1$  (95 % ДІ: 0,80–12,0),  $p = 0,058$ .

Досліджено препарати пухлини ПЗ у хворих підгрупи Іа на нерезектабельний РПЗ, де була виконана її кріоабляція в термін 10 діб – 8 міс. після операції. При визначенні характеру морфологічних змін пухлини ПЗ, яка підлягала кріоабляції, було виявлено суттєве зниження життєздатності

пухлинних клітин, розвиток на ранніх термінах дисциркуляторно-некротичних, а потім – склероатрофічних процесів екзокринної паренхіми при збереженні ділянок ендокринної паренхіми, що попереджує розвиток важких метаболічних порушень в післяопераційному періоді. При оцінці виявлених морфологічних змін встановлено, що кріоабляція призводить до розвитку асептичного некрозу пухлини, та, при лізісі і абсорбції некротичних мас, – розвитку процесів фіброзу та склерозу ПЗ.

Хірургічне втручання в об'ємі ПДР з кріоабляцією кукси ПЗ було виконано у 9(36 %) хворих підгрупи Іб. Вкрай важливим є експрес-морфологічна верифікація пухлинного процесу в куксі ПЗ. При проведенні кріоабляції неураженої пухлиною тканини ПЗ спостерігали розвиток важкого некротичного панкреатиту кукси (2 випадки у хворих підгрупи Іб з дрібними осередками пухлини) з арозивними кровотечами, та летальними наслідками.

Рівень больового синдрому згідно VAS в підгрупі Іа через 2 тижні після операції складав 2.4, аналогічний показник залишався через 4, 8 та 12 тижнів після операції. В підгрупі Іа через 2 тижні після операції складав 5.2, аналогічний показник залишався через 4 тижні, збільшуючись через 8 та 12 тижнів до 6.7.

МРТ та КТ, виконані через 3 міс. після операції в підгрупі Іа, у всіх пацієнтів показали некроз пухлини різного ступеню. Повної відповіді пухлини в підгрупі Іа, відповідно критеріям RECIST, не спостерігалась в жодного пацієнта, частковий – у 47,6 % (10/21), стабілізація процесу – 38,1 % (8/21), прогресія пухлини – 14,3 % (3/21). В підгрупі Іа ці показники склали 0 % (0/20), 20 % (4/20), 35 % (7/20), 45 % (9/20). Відносний ризик прогресії пухлин в підгрупі Іа у порівнянні з підгрупою Іа нижче на 80,0 % – відношення шансів  $OR_{Ia/IIa} = 0,20$  (95 % ДІ: 0,03–1,0),  $p = 0,031$ . Середній термін спостереження за хворими підгрупи Іа та Іа склав 16 міс. (4–42 міс.), медіана виживаності в підгрупі Іа – 9,7 міс., в Іа – 16 міс. В підгрупі Іа 1-, 2- та 3- річна виживаність склали 74 %, 47 % та 13 %. В підгрупі Іа 1, 2- та 3- річна виживаність склали



38 %, 9,5 % та 0 % відповідно. Фактори, які негативно впливають на виживаність, є наявність метастазів в печінку, асцит, ранні післяопераційні ускладнення. Вірогідність виживаності за вказаний період майже в 2,4 рази вище в підгрупі Ia у порівнянні з підгрупою IIa – *Hazard ratio HR* = 2,39 (1,51–3,78);  $p = 0,001$ . Показники якості життя за SF-36 як по фізичним, так і психологічним доменам, були суттєво вищі у хворих підгрупи Ia, що в першу чергу пов'язано зі зменшенням больового синдрому. В підгрупі IIa всі пацієнти відмічали прогресуюче зниження якості життя за усіма модулями, у той час як хворі підгрупи Ia визначали позитивні “помірні зміни” в загальному стані здоров'я на 8 та 12 тижні спостереження.

Оцінені віддалені результати резекції ПЗ з втручанням на магістральних судинах. Нами спостерігалася висока післяопераційна летальність при виконанні операцій в об'ємі проксимальної резекції ПЗ з резекцією та протезуванням ворітної вени та/чи верхньої брижової вени (підгрупа IIb – 3/9 (33 %), з них після ПДР – 1 хворий, внаслідок серцево-судинної та печінкової недостатності, при цьому тромбоз судинного трансплантанту спостерігали лише в 1 випадку після ТПЕ в підгрупі IIb. Несприятливими є і віддалені результати проведених операцій, що полягали у відсутності/суттєвому зниженні кровотоку через протез на 8-14 міс після операції – 3/6 (50 %) в підгрупі IIb. У всіх оперованих хворих були наявні ознаки портальної гіпертензії та транзиторного асциту. Враховуючи такі наслідки судинних резекцій, для покращення віддалених результатів лікування хворих, а також з метою збільшення радикальності оперативного втручання, нами був розроблений та впроваджений в клінічну практику метод кріоабляції стінки судини, ураженою пухлиною (22 хворих підгрупи IIb, летальність склала 9 %, померло 2 хворих).

Вдосконалення хірургічних технологій із застосуванням кріоабляції резидуальної пухлини магістральних судин при проведенні паліативних резекцій підшлункової залози дозволило знизити післяопераційну летальність до 9 %, в порівнянні з резекцією і протезуванням судин, де летальність склала

33 % ( $p = 0,016$ ). Визначено, що протипоказанням до виконання кріоабляції є повне проростання судинної стінки пухлиною, оскільки це суттєво збільшує ризик арозивних кровотеч в післяопераційному періоді.

1-, 3-, 5- річна виживаність в підгрупі Іб склала 76 %, 48 %, і 16 %, медіана виживаності 29 міс., а в підгрупі Іб – 66,7 %, 37,6 % і 12,5 %, медіана виживаності 22 міс., відповідно (менша на 7 місяців у порівнянні з підгрупою Іб). На першому році життя після операції в підгрупі Іб померло 6 хворих, на третьому – 10 хворих, 9 пацієнтів пережили бар'єр у три роки, з них 5 померло, а 4 хворих мали тривалість життя більше 5 років, серед яких 2 пацієнта живуть 7 та 8 років. В підгрупі Іб на першому році життя після оперативного лікування померло 7 хворих, до третього року ще 6 хворих, в період між 3 та 5 роком померло 8 хворих, 5-ти річний період прожили 3 пацієнта, серед яких один пацієнт прожив 6 років. Вірогідність виживаності за 5-річний період в підгрупі Іб перевищує аналогічні показники підгрупи Іб – *Hazard ratio* (Іб/Іб)  $HR = 2,15 (1,1-3,6); p = 0,022$ . Якість життя хворих в підгрупі Іб та Іб поступово зростала протягом першого року спостереження і суттєво не змінюється протягом наступних трьох років спостереження.

Таким чином, застосування розробленого алгоритму кріохірургічного лікування хворих з пухлинними ураженнями підшлункової залози при симптоматичних, паліативних оперативних втручаннях показало їх клінічну ефективність.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення та вирішення наукового завдання кріохірургічного лікування хворих з пухлинними ураженнями підшлункової залози, яке полягає у вивченні патоморфозу тканини та пухлини підшлункової залози після кріоабляції, математичному обґрунтуванні часу кріодії після проведених досліджень, розробкою нових хірургічних втручань, покращення якості життя та збільшення виживаності хворих.

1. Вплив кріогенних температур на незмінену тканину підшлункової залози викликає розвиток гострого панкреатиту.

2. Кріоабляція пухлини призводить до зниження життєздатності пухлинних клітин, розвитком в ранні терміни дисциркуляторно-некротичних, а потім – склероатрофічних процесів.

На основі розробленої формули, математичного аналізу регресійних рівнянь економіко-математичних моделей та спостережень встановлено, що час ефективної кріодії на злоякісні пухлини підшлункової залози в ділянці тіла та хвоста становить – 7 хв. В ділянці головки підшлункової залози, що зумовлено більш інтенсивним кровопостачанням – 10 хв.

3. Встановлено, що показаннями до виконання кріоабляції є нерезектабельні пухлини підшлункової залози, резидуальні пухлини судинних структур, R1-2 резекції. Визначено, що протипоказанням до виконання кріоабляції є повне проростання судинної стінки пухлиною, оскільки це суттєво збільшує ризик арозивних кровотеч в післяопераційному періоді.

4. Розроблені хірургічні методики, які включають застосування кріоабляції резидуальної пухлини магістральних судин при проведенні паліативних резекцій підшлункової залози, дозволили знизити післяопераційну летальність до 9 %, в порівнянні з резекцією і протезуванням судин, де

летальність склала 33 %. Методика трансекції підшлункової залози дозволила уникнути післяопераційного панкреатиту після кріоабляції пухлин підшлункової залози різних локалізацій. Кріоабляція кукси підшлункової залози після проксимальної R1-2 резекції дозволила уникнути виконання тотальної панкреатектомії, збільшити можливості радикальності оперативного втручання та виживаності хворих, покращити якість життя.

5. Застосування кріоабляційних технологій при паліативних оперативних втручаннях та R-2 резекціях дозволило покращити якість життя хворих та поліпшити показники 1-, 3-, 5- річної виживаності з 66,7 %, 37,5 % і 12,5 % до 76 %, 48 %, і 16 % відповідно, а медіану виживаності з 22 до 29 місяців.

Впровадження кріохірургічної методики в комбінації з симптоматичними операціями, як компоненту комбінованого лікування, дозволило покращити показники 1-, 2- та 3- річної виживаності з 38 %, 9,5 % та 0 %, до 74 %, 47 % та 13 % відповідно. А медіану виживаності з 9,7 місяців до 16 міс. Зменшити больовий синдром згідно VAS (вихідний рівень больового синдрому 4,3) до 2,4 та поліпшити відповідь пухлини на лікування через 3 місяці, які відповідно критеріям RECIST 1.1, які в групі без застосування кріоабляції склали: часткова відповідь – у 20 % хворих, стабілізація процесу – 35 %, прогресія пухлини – 45 %, а із застосуванням кріоабляції – 47,6 %, 38,1 %, 14,3 % відповідно.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Не дивлячись на простоту виконання кріоабляції пухлини підшлункової залози, дані оперативні втручання повинні виконуватися лише в спеціалізованих клініках.

2. Розрахунок оптимальних часових режимів кріоабляції, запланованого оперативного втручання, повинно здійснюватися в доопераційному періоді.

3. При проведенні кріоабляції резидуальної пухлини судинної стінки протягом всього часу експозиції дуже важливим є знерухомоття кріоаплікатора. Внаслідок надмірних рухів настає розрив судини з наступною масивною кровотечею.

4. Вкрай важливим для виключення або підтвердження *R1* резекцій є експрес-морфологічна верифікація пухлинного процесу в зрізі кукси ПЗ. При проведенні кріоабляції неураженої пухлиною тканини ПЗ спостерігали розвиток важкого панкреонекрозу кукси з множинними арозивними кровотечами.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Белоусов А. М. Механизмы криповреждения клеток: роль трансмембранных дефектов. / А. М. Белоусов, В. А. Бондаренко // Тезисы докладов Международной конференции «Достижения и перспективы развития криобиологии и криомедицины». – Харьков. – 1988. – С. 10–11.
2. Белявский Е. М. Достижения и перспективы развития криобиологии и криомедицины / Е. М. Белявский – Харьков. – 1988. – С. 101.
3. Берестова Н. Л. Современные проблемы медицинской техники / Н. Л. Берестова, А. О. Летвин, Н. И. Орехов // – Минск. – 1983. – С. 32–33.
4. Берштейн А. Е. Вопросы онкологии. / Л. М. Берштейн, А. Е. Чернобровкина, В. Б. Гамаюнова. – 2003. – Т. 49 (1). – С. 55–59.
5. Бондар Г. В. Основы криохірургії / Г. В. Бондар, В. Г. Бідний, Я. В. Жарков та ін. – Київ: Прінт–Експрес, 2005. –175 с.
6. Бюлетень Національного канцер-реєстру України (№ 19): Рак в Україні, 2016–2017: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика. – 1998. – С. 459.
8. Грищенко В. И. Практическая криомедицина / В. И. Грищенко, Б. П. Сандомирский, Ю. Ю. Колонтай и др. // – К., Здоров'я. – 1987. – С. 248.
9. Данилов М. В. Хирургия поджелудочной железы: руководство [для врачей] / М. В. Данилов, В. Д. Федоров. – М.: Медицина. – 1995. – С. 512.
10. Добуш Р. Д. Механізми деструкції тканин при застосуванні низьких температур / Р. Д. Добуш, К. О. Ліходей, Є. С. Козачук // Український науково-медичний молодіжний журнал. Тези конференції. Спеціальний випуск. – 2012. – № 1. – С. 137–138.
11. Донецкий А. С. Экспериментальное исследование криохирургического метода и возможность его в детской хирургии: Автореф. дис. канд. мед. наук / А. С. Донецкий. – М., 1975. – С. 22.

12. Дорошкевич С. В. Анатомо-хирургические аспекты криогенного моделирования патологии поджелудочной железы: [монография] / С. В. Дорошкевич. – Гомель: ГомГМУ. – 2013. – С. 85–92.

13. Дронов О. І. Вибір хірургічної тактики при пухлинах підшлункової залози та органів малого тазу з ураженням магістральних судин / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, С. В. Земсков, О. А. Скомаровський, Р. Д. Добуш, Ю. П. Бакунець // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2014. – Вип. 2(50). – С. 54–61.

14. Дронов О. І. Вибір хірургічної тактики у хворих з злоякісними новоутвореннями органів біліопанкреатодуоденальної зони з ураженням магістральних судин / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач, Д. Л. Любенко // Клінічна хірургія. – 2012. – №4. – С. 14.

15. Дронов А. И. Использование криохирургических технологий в комбинированном лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вторая Международная научно-практическая конференция «Криохирургия. Современные методы и инновационные технологии». – 2012. – Росія, Санкт-Петербург. – С. 19–21.

16. Дронов А. И. Исторические аспекты физиологии оперированной поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, А. И. Горлач, Р. Д. Добуш // Хирургия. Восточная Европа. – 2013. – № 2 (06). – С. 127–137.

17. Дронов А. И. Комплексное лечение рака поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Науково-практичний журнал. Український Журнал Хірургії. – 2011р. – №4(13). – С. 20–24.

18. Дронов О. І. Кріоабляція в комплексному лікуванні хворих на поширений рак підшлункової залози / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, А. И. Горлач, Р. Д. Добуш // Хірургія України. – 2008. – № 4 (дод. 2). – С. 23–25.

19. Дронов О. І. Кріохірургічні технології в абдомінальній хірургії / О. І. Дронов, С. В. Земсков, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, Є. С. Козачук // XXIV з'їзд хірургів України, присвячений

100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова. – 26–28 вересня 2018. – Київ. – С. 569–570.

20. Дронов О. І. Кріохірургічні технології в комплексному лікуванні раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2007. – С. 114–117.

21. Дронов А. И. Криохирургические технологии в лечении местнораспространенного рака поджелудочной железы с опухолевой инвазией магистральных сосудов и тотальным поражением железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вторая Международная научно-практическая конференция «Криохирургия. Современные методы и инновационные технологии». – 2012. – Росія, Санкт-Петербург. – С. 22–25.

22. Дронов А. И. Хронический панкреатит как фактор риска развития рака поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Д. И. Хоменко, А. А. Скомаровский, А. И. Горлач, Р. Д. Добуш, С. В. Земсков, А. В. Дзыгар // Хірургія України. – 2013. – № 3. – С. 112–116.

23. Дронов О. І. Лікування раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 1. – С. 58–61.

24. Дронов О. І. Повторні та реконструктивні операції після резекцій підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина. – Вип. 2 (41). – 2011. – С. 75–80.

25. Дронов О. І. Профілактика дисемінації клітин злоякісних пухлин підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, А. І. Горлач, Д. Л. Любенко, Є. С. Козачук // Хірургія України. – 2013. – № 1. – С. 92–99.

26. Дронов О. І. Роль кріоабляції в поєднанні з паліативною резекцією в комплексному лікуванні місцевопоширеного та метастатичного раку підшлункової



залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Клінічна хірургія. – 2007. – № 5–6. – С. 7–8.

27. Дронов О. І. Синдром мальасиміляції після резекцій підшлункової залози: патоморфологічні особливості, діагностика та лікування / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – Вип.1(33), том 11. – С. 52–56.

28. Дронов О. І. Тотальна панкреатектомія в хірургії злоякісних новоутворень підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Клиническая онкология, специальный выпуск I. – 2011. – С. 23–26.

29. Дронов О. І. Тотальна панкреатектомія в хірургії злоякісних новоутворень підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, С. В. Земсков, П. П. Бакунець // Матеріали XXIII з'їзду хірургів України. – 2015. – Київ. – С. 87–88.

30. Дронов О. І. Хірургічні та онкологічні проблеми лікування раку підшлункової залози, ускладненого жовтяницею / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Університетська клініка. – 2007. – № 1 (том 3). – С. 37–41.

31. Жарков Я. Б. Теоретические вопросы криобиологии / Я. Б. Жарков, Т. В. Литвиненко, Ю. М. Сапсай // – Тез. докл. II Всесоюз. конф. по теор. И приклад. Вопр. Криобиологии. – Харьков. – 1984. – Т.1. – С. 255.

32. Катурова Г. Ф., Точилловская Р. В., Щербина Е. И. и др. Механизмы криоповреждения и криозащиты биологических объектов / Г. Ф. Катурова, Р. В. Точилловская, Е. И. Щербина и др. – Харьков, 1984. – Т.2. – С. 33.

33. Киндзельский Л. П. Использование радиоизотопного теста для оценки нарушений при различных условиях криовоздействия. Применение радиоэлектроники в области медицинских и биологических исследований / Л. П. Киндзельский, В. П. Ананенко, А. В. Рикберг // Тезисы Республиканской Научной конференции, К. – 1976. – С. 85–86.

34. Козачук Є. С. Кріохірургічна абляція вогнищевої патології печінки злоякісного генезу / Є. С. Козачук, Р. Д. Добуш, Д. Л. Любенко, П. П. Бакунець, К. О. Задорожна // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – №4. – С. 28–30.

35. Комкова Т. Б. Результаты лечения хронического панкреатита криодеструкцией поджелудочной железы / Т. Б. Комкова // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1990. – Т. 145, № 12. – С. 21–23.

36. Копчак В. М. Новые хирургические технологии в лечении злокачественных опухолей поджелудочной железы и периампулярной зоны / В. М. Копчак, И. В. Хом'як, К. В. Копчак, А. В. Дувалко и др. // Український журнал хірургії. – 2011. – № 5. – С. 76–82.

37. Крючина Є. А. Профілактика, діагностика та лікування постпанкреатозного синдрому: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д. мед. н.: спец. 14.01.03 «Хірургія» / Є. Крючина. – Київ. – 2011. – С. 18.

38. Курзанов А. Н. Эффекты криовоздействия на поджелудочную железу / Курзанов А. Н. // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12–4. – С. 340–344.

39. Литвиненко О. О. Кріохірургічні методи лікування захворювань пухлинного генезу органів гепатопанкреатодуоденальної зони: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. н.: спец. 14.00.27 «Хірургія» / О. О. Литвиненко. – Київ. – 1994. – С. 41.

40. Лядов В. К. Прогностические факторы при резектабельном раке поджелудочной железы / В. К. Лядов, Й.-Маттиас Лер, Оке Андрен-Сандберг. – М. : ИД «Медпрактика – М». – 2010. – С. 148.

41. Мальцев В. И. Этические принципы проведения клинических исследований / В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, Д. Ю. Белоусов // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 5. – С. 66–80.

42. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники / Г. А. Меркулов. – М.: Медицина. – 1969. – С. 422.

43. Патент 35416 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб лікування злоякісних новоутворень підшлункової залози / Дронов О. І., Крючина Є. А., Горлач А. І., Добуш Р. Д. – № u 2008 08240; заявл. 18.06.2008; опубл. 10.09.2008; Бюл. № 17.

44. Патент 23954 Україна, МПК А61В 18/02. Спосіб лікування раку головки підшлункової залози / Дронов О. І., Крючина Є. А., Добуш Р. Д. – № u 2007 01603; заявл. 15.02.2007; опубл. 11.06.2007, Бюл. № 8.

45. Патент 122374 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб профілактики післяопераційного панкреатиту головки підшлункової залози при кріоабляції нерезектабельної пухлини тіла, хвоста / Дронов О. І., Добуш Р. Д., Хоменко Д. І., Бакунець П. П. – № u 2017 04422; заявл. 04.05.2017; опубл. 10.01.2018; Бюл. №1.

46. Патент 122375, Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб профілактики післяопераційного панкреатиту тіла, хвоста при кріоабляції нерезектабельної пухлини головки підшлункової залози / Дронов О. І., Добуш Р. Д., Хоменко Д. І., Бакунець П. П. – № u 2017 04423; заявл. 04.05.2017; опубл. 10.01.2018; Бюл. № 1

47. Патютко Ю. И. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны / Патютко Ю. И., Котельников А. Г. – М.: ОАО Издательство «Медицина». – 2007. – 448 с.

48. Патютко Ю. І. Хірургічне і комбіноване лікування пухлин біліопанкреатодуоденальної зони. Тези доповідей ІХ з'їзду онкологів України. / Патютко Ю. І., Котельников А. Г., Лагошний А. Т., Барканов А. І. // К. – 1995. – С. 196–197.

49. Пирс Є. Гистохимия / Є. Пирс. – М. Издательство иностранной литературы, 1962. – С. 962.

50. Ханевич М. Д. Использование криовоздействия для повышения эффективности хирургического лечения рака поджелудочной железы (Доклад) [Электронный ресурс]: Заседание общества Пирогова СПбГМУ им. И. П. Павлова № 2373 / М. Д. Ханевич, Г. М. Манихас, С. М. Вашкуров, Р. Ф. Фадеев [и др.] – 2011.

51. Шалимов А. А. Гипотермия в хирургии поджелудочной железы / А. А. Шалимов, С. А. Шалимов, В. С. Земсков // Клинич. хирургия. – 1982. – № 11. – С. 1–7.

52. Шалимов С. А. Криохирургический метод лечения острого панкреатита / С. А. Шалимов, А. А. Литвиненко, А. М. Ишанкулов // Клиническая хирургия. – 1991. – № 1. – С. 54.

53. Шалимов С. А. Рак поджелудочной железы (современное состояние проблемы): монография / [С. А. Шалимов, Д. С. Осинский, В. А. Черный, И. Ютифф, Г. Фрисс]. – К.: Основа, 2007. – 320 с.

54. Шалимов С. О. Криохірургія органів травлення: монографія / [С. О. Шалимов, О. О. Литвиненко, Д. В. М'ясоєдов, О. І. Євтушенко]. – К. : Четверта хвиля, 2006. – 76–108 с.

55. Щит Н. М. Можливості застосування низьких температур в онкології / Н. М. Щит, О. А. Міхановський, О. В. Казмірук // Український Радіологічний Журнал. – 2010. – № 18. – С. 467–473.

56. Abramson M. A. Surgical resection versus palliative chemoradiotherapy for the management of pancreatic cancer with local venous invasion: a decision analysis / M. A. Abramson, E. W. Swanson, E. E. Wang // J. Gastrointest. Surg. – 2009. – V. 13, N 1. – P. 26–34.

57. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta: American Cancer Society. – 2010.

58. Andtbacka R. Surgical and endoscopic palliation for pancreatic cancer/ Andtbacka R., Evans D., Pisters P. // Minerva Chir. – 2004. – Vol. 59, № 2. – P. 123–136.

59. Artifon E. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer / Artifon E., Sakai P., Cunha J. et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, № 9. – P. 2031–2037.

60. Barnett S. Pancreaticoduodenectomy: does preoperative biliary drainage, method of pancreatic reconstruction or age influence perioperative outcome? A retrospective study of 104 consecutive cases / Barnett S., Collier N. // ANZ J. Surg. – 2006. – Vol. 76, № 7. – P. – 563–568.

61. Bloomston M. Cytoreduction results in high perioperative mortality and decreased survival in patients undergoing pancreatotomy for neuroendocrine tumors of the pancreas / Bloomston M., Muscarella P., Shah M. et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2006. – Vol. 10, № 10. – P. 1361–1370.

62. Brescia F. Palliative care in pancreatic cancer / Brescia F. // *Cancer Control.* – 2004. – № 11. – P. 39–45.

63. Bria E. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: Have we made real progress? a metaanalysis of 20 phase 3 trials / Bria E., Milella M., Gelibter A. et al. // *Cancer.* – 2007. – Vol. 110, № 3. – P. 525–533.

64. Chan C. Pancreatoduodenectomy: results in a large volume center / Chan C., Franssen B., Uscanga L. et al. // *Rev. Gastroenteiol. Mex.* – 2006. – Vol. 71, № 3. – P. 252–256.

65. Claude L. Chemoradiation in pancreatic carcinoma / Claude L., Mornex F. // *Cancer Radiother.* – 2003. – Vol. 7. – P. 254–265.

66. Crane C. H. Future chemoradiation strategies in pancreatic cancer / Crane C. H., Varadhachary G., Pisters P. et al. // *Semin Oncol.* – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 335–346.

67. Diller K. R. Intracellular freezing: Effect of extracellular supercooling / Diller K. R. // *Cryobiology.* – 1979. – № 12. – P. 480–485.

68. Dronov A. I. Cryochemotherapy in treatment of the patients with advanced pancreatic cancer / Dronov A. I., Kryuchyna Ye. A., Dobush R. D. // *International Society of Cryosurgery.* – 16th World Congress of the ISC. – Congress Book. – October 29 th – November 2 th, 2011. – Hofburg, Vienna, Austria. – P. 151–152.

69. Dronov A. I. Cryosurgery for multimodal treatment of advanced abdominal and pelvic malignancies / Dronov A. I., Kryuchyna Ye. A., Dobush R. D. // *International Society of Cryosurgery.* – 16th World Congress of the ISC. – Congress Book. – October 29 th – November 2 th, 2011. – Hofburg, Vienna, Austria. – P. 160.

70. Dronov A. I. Tumor cryoablation combined with palliative surgery in the treatment of borderline resectable and unresectable pancreatic cancer / Dronov A. I., Kryuchyna Ye. A., Dobush R. D., Gorchach A.I. // *International Society of*

Cryosurgery. – 17th World Congress of the International Society of Cryosurgery. – Congress Book. – December 11th – 13th, 2013. – Bali, Indonesia. – P. 151–152.

71. Ducreux M. Treatment of advanced pancreatic cancer / Ducreux M., Boige V., Malka D. // *Semin Oncol.* – 2007. – Vol.34. – P. 25–30.

72. Effenberger K. E. Disseminated tumor cells in pancreatic cancer – an independent prognosticator of disease progression and survival / K. E. Effenberger, C. Schroeder, C. Eulenburg, M. Reeh, M. Tachezy, S. Riethdorf et al. // *Int J Cancer.* – 2011. – P. 265–273.

73. Eickhoff A. A phase I/II multicentric trial of gemcitabine and epirubicin in patients with advanced pancreatic carcinoma / Eickhoff A., Martin W., Hartmann D. et al. // *Br J Cancer.* – 2006. – Vol. 94. – P. 1572–1574.

74. El-Rayes B. F. Phase II study of gemcitabine, cisplatin, and infusional fluorouracil in advanced pancreatic cancer / El-Rayes B. F., Zalupski M. M., Shields A. F. et al. // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 2920–2925.

75. Fazal S. Supportive and palliative care of pancreatic cancer / Fazal S., Saif M. // *JOP.* – 2007. – Vol. 7, № 2. – P. 240–253.

76. Fernandez J. A. What are the main errors made by surgeons in the management of pancreatic cancer? / Fernandez J. A., Parrilla P. // *Cir. Esp.* – 2006. – Vol. 79, № 4. – P. 215–223.

77. Fong Y. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers / Fong Y., Gonen M., Rubin D. et al. // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 242, № 4. – P. 540–544

78. Franko J. Multimodality therapy for pancreatic cancer / Franko J., Greer J., Moran C. et al. // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2007. – Vol. 36, № 2. – P. 391–411.

79. Gage A. A. Cryosurgery – a review of recent advances and current issues / Gage A. A., Baust J. G. // *Cryo Letters.* – 2002. – Vol. 23. – P. 69–78.

80. Gerke H. Complications of pancreaticoduodenectomy after neoadjuvant chemoradiation in patients with and without preoperative biliary drainage / Gerke H., White R., Byrne M. et al. // *Dig. Liver. Dis.* – 2004. – Vol. 36, № 6. – P. 412–418.

81. Heye T. CT diagnosis of recurrence after pancreatic cancer: Is there a pattern? / Heye T., Zausig N., Klauss M. et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, N 9. – P. 1126–1134.

82. Hirata K. Current status of surgery for pancreatic cancer / Hirata K, Egawa S., Kimura Y. et al. // *Dig Surg.* – 2007. – Vol. 24, № 2. – P. 137–147.

83. Hirota M. Pancreatectomy using the no-touch isolation technique followed by extensive intraoperative peritoneal lavage to prevent cancer cell dissemination: a pilot study / Shimada S., Yamamoto K. // *JOP.* – 2005. – Vol. 10, № 6(2). – P. 143–151.

84. Huguier M. Cancer of the exocrine pancreas. A plea for resection / M. Huguier, H. Baumel, J. Manderscheid // *Hepatogastroenterology.* – 1996. – Vol. 43, № 9. – P. 721–729.

85. Isacoff W. H. Phase II trial of infusional fluorouracil, leucovorin, mitomycin, and dipyridamole in locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: SWOG S9700 / Isacoff W. H., Bendetti J. K., Barstis J. J., et al. // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1665–1669.

86. Ishe E. Intraoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the pancreas / Ishe E., Andersson R., Ask A. et al. // *Pancreatology.* – 2005. – Vol. 5, № 4–5. – P. 438–442.

87. Jagaraiath P. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy / Jagaraiath P., Dhir V., Shrikhande S. et al. // *Br. J. Surg.* – 2005. – Vol. 92, № 3. – P. 356–361

88. Jiang K. Standard with extended pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: a meta-analysis / Jiang K., Miao Y. // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 9–16.

89. Joosten J. J. In vivo destruction of tumor tissue by cryoablation can induce inhibition of secondary tumor growth: an experimental study / Joosten J. J., Muijen G. N., Wobbes T, et al. // *Cryobiology.* – 2001. – Vol. 42. – P. 49–58.

90. Kariappa S. M. Cryotherapy – a mature ablation technique / Kariappa S. M., Morris D. L. // *HPB.* – 2006. – Vol.8, № 3. – P. 179–181.

91. Karpoff H. Results of total pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas / Karpoff H., Klimstra D., Brennan M., Konlon K. // *Arch. Surg.* – 2001. – Vol. 136, № 1. – P. 44–47.

92. Kennedy E. Pancreaticoduodenectomy with extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma / Kennedy E., Yeo C. // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2007. – Vol. 16, № 1. – P. 157–176.

93. Kleeff J. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer / Kleeff J., Friess H., Buchler M. // *Br J Surg.* – 2007. – Vol. 94, № 3. – P. 261–272.

94. Kleeff J. Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival / Kleeff J., Michalski C., Friess H., Büchler M. // *Pancreas.* – 2006. – Vol. 33, № 2. – P. 111–118.

95. Kleeff J. Surgical treatment of pancreatic cancer: The role of adjuvant and multimodal therapies / Kleeff J., Michalski C., Friess H., Buchler M. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007. – № 2. – P. 198–201.

96. Kobayashi S. A proposal of no-touch isolation technique in pancreatoduodenectomy for periampullary carcinomas / Kobayashi S., Asano T., Ochiai T. // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – Vol 48. – P. 372–374.

97. Kocher H. M. Technical limitations of lymph node mapping in pancreatic cancer / Kocher H. M., Sohail M., Benjamin I. S., Patel A. G. // *Eur J Surg Oncol.* – № 4. – 2007. – P. 38–43.

98. Koninger J. Surgical palliation in patients with pancreatic cancer / Koninger J., Wente M., Midler M. et al. // *Langenbecks. Arch. Surg.* – 2007. – Vol. 392, № 1. – P. 13–21.

99. Korpan N. N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure / Korpan N. N. // *Technol Cancer Res Treat.* – 2007. – Vol. 6. – P. 59–67.

100. Korpan N. Möglichkeiten und Grenzen der modernen Kryochirurgie. Was gibt es Neues in der Medizin / Korpan N., Hochwarter G., Zharkov J. // Ed. Neugebauer H. – Wien: Muller Verlag. – 1996. – P. 413.

101. Korpan N. N. Pancreas cryosurgery. In: Korpan N. N. *Basics of Cryosurgery* // Wein NewYork: Springer–Verlag. – 2001. – Vol. – P. 151–154.



102. Kostro J. Quality of life after surgical treatment of pancreatic cancer / J. Kostro, Z. Sledzinski // *Acta Chir Belg.* – 2008. – Vol. 108, № 6. – P. 679–684.

103. Kovach S. J. Cryoablation of unresectable pancreatic cancer / Kovach S. J., Hendrickson R. J., Cappadona C. R., et al. // *Surgery.* – 2002. – Vol. 131. – P. 463–464.

104. Kuchlmann K. Microscopically incomplete resection offers acceptable palliation in pancreatic cancer / Kuchlmann K. et al. // *Surgery.* – 2006. – Vol. 139, № 2. – P. 188–196.

105. Kumar P. P. A new method for treatment of unresectable, recurrent brain tumors with single permanent high-activity 125iodine brachytherapy / Kumar P. P., Good R. R., Jones E. O., et al. // *Radiat Med.* – 1986. – Vol. 4. – P. 12–20.

106. Lesurtel M. Palliative surgery for unresectable pancreatic and periampullary cancer: a reappraisal / Lesurtel M., Dehni N., Tiret E. et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. 286–291.

107. Lillemoe K. Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer / Lillemoe K., Cameron J., Yeo C., et al. // *Ann Surg.* – 1996. – Vol. 223, № 6. – P. 718–725.

108. Mala T. Magnetic resonance imaging estimated three-dimensional temperature distribution in liver cryolesions: a study of cryolesion characteristics assumed necessary for tumor ablation / Mala T., Samset E., Aurdal L., et al. // *Cryobiology.* – 2001. – Vol. 43. – P. 268–275.

109. Martin R.C. 2nd. Arteria and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long-term outcomes / R.S. Martin 2nd, C.R. Scoggins, V. Egnatashvili, et al. // *Arch. Surg.* – 2009. – Vol. 144, N 2. – P. 154–159.

110. Mawr P. Interactions of cooling velocity temperature and warming velocity on the survival of frozen and thawed yeast / Mawr P. // *Cryobiology.* – 1968. – № 5. – P. 1–7.

111. McIntosh G. In situ freezing of the pancreas and portal vein in the pig / McIntosh G., Hobbs K., O'Reilly A. // *Cryobiology.* – 1985. – Vol. 22, N 2. – P. 183–190.

112. Michalski C. Systematic review and metaanalysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer / Michalski C., Kleeff J., Wente M. et al. // *Br. J. Surg.* – 2007. – Vol. 94, № 3. – P. 265–273.

113. Mir L. Treatment of cancer with cryochemotherapy / Mir L., Rubinsky B. // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 86. – P. 1658–1660.

114. Mitsunaga S. Extrahepatic portal vein occlusion without recurrence after pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy / Mitsunaga S., Kinoshita T., Kawashima M. et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 64, N 3. – P. 730–735.

115. Moss A. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma / Moss A., Morris E., Mac Mathuna P. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 25, № 1. – P. 23–28.

116. Nakagohri T. Clinical results of extended lymphadenectomy and intraoperative radiotherapy for pancreatic adenocarcinoma / Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, et al. // *Hepatogastroenterology.* – 2007. – Vol. 54, № 74. – P. 564–569.

117. Nakao A. Extended resection for pancreatic adenocarcinoma / Nakao A., TM. van Gulik, H. Obertop. // *HPB. (Oxford)* – 2002. – 4(3). – P. 101–103.

118. Nakao A. Oncological problems in pancreatic cancer surgery / Nakao A, Fujii T., Sugimoto H. et al. // *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 28. – P. 4466–4472.

119. Ninomiya T. Histologic and histochemical changes in experimental carcinomas following cryosurgery / Ninomiya T., Moli M. // *Int. J. Oral. Surg.* – 1985. – V. 14. – P. 365–370.

120. O'Connor J. Survival after attempted surgical resection and intraoperative radiation therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma / O'Connor J., Sause W., Hazard L., et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2005. – Vol. 63, № 4. – P. 1060–1066.

121. Ohigashi H. Early ligation of the inferior pancreaticoduodenal artery to reduce blood loss during pancreaticoduodenectomy / Ohigashi H., Ishikawa O., Eguchi H., et al. // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – Vol. 51, № 55. – P. 4–5.

122. Okusaka T. A phase I/II study of combination chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for advanced pancreatic cancer / Okusaka T., Ishii H., Funakoshi A., et al. // *Jpn J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 36. – P. 557–563.

123. Ouchi K. Palliative operation for cancer of the head of the pancreas: significance of pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy for survival and quality of life / Ouchi K., Sugawara T., Ono H., et al. // *World J Surg.* – 1998. – Vol. 22, № 4. – P. 413–416.

124. Palmer D. A Randomized Phase 2 Trial of Neoadjuvant Chemotherapy in Resectable Pancreatic Cancer: Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Combined with Cisplatin / Palmer D., Stocken D., Hewitt H., et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – № 4. – P. 346–350.

125. Park B. B. A phase II trial of gemcitabine plus capecitabine for patients with advanced pancreatic adenocarcinoma / Park B. B., Park J. O., Lee H. R., et al. // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2007. – Vol. 60. – P. 489–494.

126. Patiutko U. I. The combined treatment of locally disseminated pancreatic cancer using cryosurgery / Patiutko U. I., Barkanov A. I., Kholikov T. K., et al. // *Vopr Onkol.* – 1991. – Vol. 37. – P. 695–700.

127. Paul H. Intraperitoneal gemcitabine chemotherapy treatment for patients with resected pancreatic cancer, rationale and report of early data / H. P. Sugarbaker, O. A. Stuart, L. Bijelic // *International Journal of Surgical Oncol.* – 2011. – P. 1–7.

128. Peiper M. Currentstatus of radical systematic lymphadenectomy in pancreatic cancer: a review of the literature / Peiper M., Bolke E., Orth K. et al. // *Eur J Med Res.* – 2007. – Vol. 26, № 12. – P. 47–53.

129. Pisters P. Preoperative chemoradiation for patients with pancreatic cancer: toxicity of endobiliary stents / Pisters P., Hudec W., Lee J. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18, № 4. – P. 860–867.

130. Quiros R. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer / Quiros R., Brown K., Hoffman J. // *Cancer Invest.* – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 267–273.

131. Regine W. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: current status, future directions / Regine W., Abrams R. // *Semin Oncol.* – 2006. – Vol. 33, Suppl 11. – P. 10–13.

132. Reinders M. Outcome of microscopically nonradical, subtotal pancreaticoduodenectomy (Whipple's resection) for treatment of pancreatic head tumors / M. Reinders, J. Allema, T. van Gulik et al. // *World J. Surg.* – 1995. – Vol. 19, № 3. – P. 410–414.

133. Ruiz-Tovar J. Identification of prognostic factors in pancreatic cancer / J. Ruiz-Tovar, E. Martín-Pérez, M. E. Fernández-Contreras, M.E. Reguero-Callejas et al. // *Cir.* – 2011. – Vol. 79, № 79. – P. 313–322.

134. Saif M. New developments in the treatment of pancreatic cancer: highlights from the 44 ASCO Annual Meeting/ M. Saif // *JOP.* – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 391–397.

135. Saif M. Pancreatic cancer: are we moving forward yet? Highlights from the Gastrointestinal Cancers Symposium. Orlando, FL, USA. January 20th, 2007 / Saif M. // *JOP.* – 2007. – Vol. 8, № 2. – P. 166–176.

136. Saif M. Pancreatic cancer: highlights from the 42nd annual meeting of the American Society of Clinical Oncology/ Saif M. // *JOP.* – 2006. – Vol. 10, № 7(4). – P. 337–348.

137. Saif M. Pancreatic cancer: is this bleak landscape finally changing? Highlights from the '43rd ASCO Annual Meeting'. Chicago, IL, USA. June 1–5, 2007/ Saif M. // *JOP.* – 2007. – Vol. 8, N 4. – P. 365–373.

138. Saif M. W. Pancreatic neoplasm in 2011: an update / Saif M. W. // *JOP. Journal of the Pancreas.* – Jul. 2011. – Vol. 12, N 4. – P. 316–321.

139. Sanders M. Endoscopic palliation of pancreatic cancer / Sanders M., Papachristou G., McGrath K., Slivka A. // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2007. – Vol. 36, № 2. – P. 455–476.

140. Schniewind B. Bypass surgery versus palliative pancreaticoduodenectomy in patients with advanced ductal adenocarcinoma of the pancreatic

head, with an emphasis on quality of life analyses / Schniewind B., Bestmann B., Kurdow R. et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13, № 11. – P. 1403–1411.

141. Schniewind B. Quality of life after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head / B. Schniewind, B. Bestmann, D. Henne – Bruns et al. // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93. – P. 1099–1107.

142. Seifert J. K. A pig model of hepatic cryotherapy. In vivo temperature distribution during freezing and histopathological changes / Seifert J. K., Gerharz C. D., Mattes F. et al. // *Cryobiology.* – 2003. – Vol. 47. – P. 214–226.

143. Seufferlein T. Pancreatic Adenocarcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines / Seufferlein T., J. B. Bachet, E. Van Cutsem, P. Rougier // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 7, № 23. – P. 33–40.

144. Sewnath M. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice / Sewnath M., Karsten T., Prins M. // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 236, № 1. – P. 17–27.

145. Shimada K. Clinical implications of combined portal vein resection as a palliative procedure in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma / Shimada K., Sano T., Sakamoto Y., Kosuge T. // *Ann Surg Oncol.* – 2006. – Vol. 13, № 12. – P. 1569–1578.

146. Shimizu Y. Late complication in patients undergoing pancreatic resection with intraoperative radiation therapy: gastrointestinal bleeding with occlusion of the portal system / Shimizu Y., Yasui K., Fuwa N. et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – Vol. 20, № 8. – P. 1235–1240.

147. Shrikhande S. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma / Shrikhande S., Kleeff., Reiser C. et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 118–127.

148. Siddiqui A. Surgical bypass versus endoscopic stenting for malignant gastroduodenal obstruction: a decision analysis / Siddiqui A., Spechler S., Huerta S. // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52, № 1. – P. 276–281.

149. Siquini W. Surgical treatment of pancreatic disease [монографія] / W. Siquini. – Springer, 2009. – P. 516.

150. Smith B. D. Future of Cancer Incidence in the United States / B. D. Smith, G. L. Smith, A. Hurria, G. N. Hortobagyi, T. A. Buchholz // Burdens Upon an Aging, Changing Nation. *J Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 17. – P. 2745–2746.

151. Spiliotis J. Radiofrequency ablation combined with palliative surgery may prolong survival in patients with advanced cancer of the pancreas / Spiliotis J., Datsis A., Michalopoulos N. et al. // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2007. – Vol. 392, № 1. – P. 55–60.

152. Sultana A. Metaanalyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer / Sultana A., Smith C., Cunningham D. // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 18. – P. 2607–2615.

153. Teh S. Aggressive pancreatic resection for primary pancreatic neuroendocrine tumor: is it justifiable? / Teh S., Deveney C., Sheppard B. // *Am J Surg.* – 2007. – Vol. 193, № 5. – P. 610–613.

154. Tokuuye K. Small-field radiotherapy in combination with concomitant chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma / Tokuuye K., Sumi M., Kagami Y. et al. // *Radiother Oncol.* – 2003. – Vol. 67. – P. 327–330.

155. Tomazic A. Surgical outcome after pancreatoduodenectomy: effect of preoperative biliary drainage / Tomazic A., Pleskovic A. // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – Vol. 53, № 72. – P. 944–946.

156. Truchida Y. Response evaluation criteria insolid tumors (RECIST): new guideline / Truchida Y., Therasse P. // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1–3.

157. Tsai Y. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy / Tsai Y., Shyu J., Chen T. et al. // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – Vol. 53, № 72. – P. 823–827.

158. van der Gaag NA. Preoperative biliary drainage for periampullary tumors causing obstructive jaundice; DRainage vs. (direct) OPERATION (DROP-trial) / van der

Gaag NA, de Castro SM, Rauws EA et al. // *BMC Surg.* – 2007. – Vol. 12, № 7. – P. 890–895.

159. van Heek N. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands / van Heek N., Kuhlmann K., Scholten R. et al. // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 242, № 6. – P. 781–788.

160. Vincent A. Pancreatic cancer / A. Vincent, J. Herman, R. Schulick, R. Hruban, M. Goggins // *The Lancet.* – 2011. – Vol. 378, Issue – 9791. – P. 607–620.

161. Wada K. Trend in the management of pancreatic adenocarcinoma / Wada K., Takada T., Amano H. et al. // *Japan vs. US and Europe. Nippon Geka Gakkai Zasshi.* – 2006. – Vol. 107. – P. 187–191.

162. Wicha M.S. Cancer stem cells: an old idea – a paradigm shift / M. S. Wicha, S. Liu, G. Dontu // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66, N 4. – P. 1883–1890.

163. Wilkowski R. Chemoradiotherapy with gemcitabine and continuous 5-FU in patients with primary inoperable pancreatic cancer / Wilkowski R., Thoma M., Bruns C. et al. // *JOP.* – 2006. – Vol. 7. – P. 349–360.

164. Xu K. C. A pilot study on combination of cryosurgery and (125) iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer / Xu K. C., Niu L. Z., Hu Y. Z. et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 10. – P. 1603–1611.

165. Xu K. C. Cryosurgery with combination of (125) iodine seed implantation for the treatment of locally advanced pancreatic cancer / Xu K. C., Niu L. Z., Hu Y. Z. et al. // *J Dig Dis.* – 2008. – Vol. 9. – P. 32–40.

166. Xu K. C. Pancreatic cancer / Xu K. C., Niu L. Z. *Cryosurgery for Cancer* // Shanghai: Shanghai Science–Technology–Education Pub. – 2007. – P. 234–245.

167. Xu K. C. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol. Injection for unresectable hepatocellular carcinoma / Xu K. C., Niu L. Z., He W. B. et al. // *World J Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9. – P. 2686–2689.

168. Yamaguchi K. Intraoperative radiation enhances decline of pancreatic exocrine function after pancreatic head resection / Nakamura K., Kimura M. // Dig Dis Sci.– 2000. – № 6. Vol. 45. – P. 1084–1090.

169. Yamazaki H. Concurrent chemoradiotherapy for advanced pancreatic cancer: 1,000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabine can be administered using limited-field radiotherapy / Yamazaki H., Nishiyama K., Koizumi M. et al. // Strahlenther Onkol. – 2007. – Vol. 183. – P. 301–306.



## ДОДАТКИ

## Додаток А

Таблиця А.1

**Вхідні експериментальні дані (інформаційна база) для оцінювання  
економетричних Моделей 1, 2**

	<i>tk</i>	<i>Dz</i>	<i>Dz</i>	<i>Tk</i>	<i>Sk</i>	<i>Sk</i>
№ (кіль- кість спосте- режень)	( <i>T_180_30</i> , <i>T_180_40</i> ) (хвил.)	<i>Dz_180_3</i> 0 ..... ...	<i>Dz_180_4</i> 0 ..... ...	<i>Tk_180</i> (°C)	<i>Sk_30</i> ( $2\pi \cdot$ ) (мм■)	<i>Sk_40</i> ( $2\pi \cdot$ ) (мм■)
1.	0,05	30	40	-180	1413,7	2513,3
2.	0,5	38	49	-180	1413,7	2513,3
3.	1,0	44	55	-180	1413,7	2513,3
4.	1,5	47	57	-180	1413,7	2513,3
5.	2,0	48	59	-180	1413,7	2513,3
6.	2,5	49	60	-180	1413,7	2513,3
7.	3,0	50	61	-180	1413,7	2513,3
8.	3,5	51	62	-180	1413,7	2513,3
9.	4,0	52	63	-180	1413,7	2513,3
10.	4,5	53	64	-180	1413,7	2513,3
11.	5,0	54	65	-180	1413,7	2513,3

## Додаток Б

## Кількісні та якісні характеристики Моделі 1

Dependent Variable: LOG(T180_30)				
Method: Least Squares				
Date: 09/26/17 Time: 00:31				
Sample: 2001 2011				
Included observations: 11				
Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
<i>DZ180_30</i>	0.184408	0.009337	19.75042	0.0000
C	-8.179762	0.442656	-18.47881	0.0000
R-squared	0.977448	Mean dependent var		0.470655
Adjusted R-squared	0.974942	S.D. dependent var		1.343627
S.E. of regression	0.212691	Akaike info criterion		-0.094986
Sum squared resid	0.407137	Schwarz criterion		-0.022642
Log likelihood	2.522426	Hannan-Quinn criter.		-0.140590
F-statistic	390.0793	Durbin-Watson stat		2.219082
Prob(F-statistic)	0.000000			

## Додаток В

## Кількісні та якісні характеристики Моделі 2

Dependent Variable: LOG(T180_40)				
Method: Least Squares				
Date: 09/26/17 Time: 00:34				
Sample: 2001 2011				
Included observations: 11				
Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
<i>DZ180_40</i>	0.179043	0.007601	23.55443	0.0000
C	-9.865035	0.442105	-22.31379	0.0000
R-squared	0.984037	Mean dependent var		0.470655
Adjusted R-squared	0.982264	S.D. dependent var		1.343627
S.E. of regression	0.178942	Akaike info criterion		-0.440545
Sum squared resid	0.288182	Schwarz criterion		-0.368201
Log likelihood	4.423000	Hannan-Quinn criter.		-0.486149
F-statistic	554.8110	Durbin-Watson stat		2.234793
Prob(F-statistic)	0.000000			

## Додаток Г

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дронов А. И. Исторические аспекты физиологии оперированной поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, А. И. Горлач, Р. Д. Добуш // Хирургия. Восточная Европа. – 2013. – № 2 (06). – С. 127–137. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

2. Дронов О. І. Профілактика дисемінації клітин злоякісних пухлин підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, А. І. Горлач, Д. Л. Любенко, Є. С. Козачук // Хірургія України. – 2013. – № 1. – С. 92–99. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, оцінив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

3. Дронов О. І. Вибір хірургічної тактики при пухлинах підшлункової залози та органів малого тазу з ураженням магістральних судин / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, С. В. Земсков, О. А. Скомаровський, Р. Д. Добуш, Ю. П. Бакунець // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2014. – Вип. 2(50). – С. 54–61. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

4. Дронов О. І. Синдром мальасиміляції після резекцій підшлункової залози: патоморфологічні особливості, діагностика та лікування / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – Вип. 1(33). Т. 11. – С. 52–56.

5. Дронов О. І. Тотальна панкреатектомія в хірургії злоякісних новоутворень підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Клиническая онкология, специальный вып. I. – 2011. – С. 23–26. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).*

6. Дронов О. І. Вибір хірургічної тактики у хворих з злоякісними новоутвореннями органів біліопанкреатодуоденальної зони з ураженням магістральних судин / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач, Д. Л. Любенко // Клінічна хірургія. – 2012. – № 4. – С. 14. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).*

7. Дронов О. І. Хірургічні та онкологічні проблеми лікування раку підшлункової залози, ускладненого жовтяницею / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Університетська клініка. – 2007. – № 1 (том 3). – С. 37–41. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).*

8. Дронов О. І. Кріоабляція в комплексному лікуванні хворих на поширений рак підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Хірургія України. – 2008. – № 4 (додаток 2). – С. 23–25. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, узагальнив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

9. Дронов О. І. Лікування раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 1. – С. 58–61.

10. Дронов А. И. Комплексное лечение рака поджелудочной железы / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Науково-практичний журнал.

Український Журнал Хірургії. – 2011. – №4(13). – С. 20–24.

11. Дронов О. І. Роль кріоабляції в поєднанні з паліативною резекцією в комплексному лікуванні місцевопоширеного та метастатичного раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Клінічна хірургія. – 2007. – № 5–6. – С. 7–8. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, узагальнив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

12. Дронов О. І. Кріохірургічні технології в комплексному лікуванні раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2007. – С. 114–117.

13. Дронов А. И. Хронический панкреатит как фактор риска развития рака поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Д. И. Хоменко, А. А. Скомаровский, А. И. Горлач, Р. Д. Добуш, С. В. Земсков, А. В. Дзыгар // Хірургія України. – 2013. – № 3. – С. 112–116. *(Дисертант здійснив аналіз літературних даних, систематизував первинну медичну інформацію).*

14. Козачук Є. С. Кріохірургічна абляція вогнищевої патології печінки злоякісного генезу / Є. С. Козачук, Р. Д. Добуш, Д. Л. Любенко, П. П. Бакунець, К. О. Задорожна // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 4. – С. 28–30. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, узагальнив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

15. Дронов О. І. Повторні та реконструктивні операції після резекцій підшлункової залози / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина, випуск 2 (41). – 2011. – С. 75–80.

16. Патент 122374 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб профілактики

післяопераційного панкреатиту головки підшлункової залози при кріоабляції нерезектабельної пухлини тіла, хвоста / О. І. Дронов, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, П. П. Бакунець; № у 2017 04422; заявл. 04.05.2017; опубл. 10.01.2018; Бюл. № 1. (*Дисертант здійснив патентний пошук, розробку та впровадження запропонованого способу, оформив заявку на винахід*).

17. Патент 122375, Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб профілактики післяопераційного панкреатиту тіла, хвоста при кріоабляції нерезектабельної пухлини головки підшлункової залози / Дронов О. І., Добуш Р. Д., Хоменко Д. І., Бакунець П. П.; № у 2017 04423; заявл. 04.05.2017; опубл. 10.01.2018; Бюл. № 1. (*Дисертант здійснив патентний пошук, оформив заявку на винахід*).

18. Патент 35416 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб лікування злоякісних новоутворень підшлункової залози / Дронов О. І., Крючина Є. А., Горлач А. І., Добуш Р. Д.; № у 2008 08240; заявл. 18.06.2008; опубл. 10.09.2008; Бюл. № 17. (*Дисертант здійснив патентний пошук, розробку та впровадження запропонованого способу, оформив заявку на винахід*).

19. Патент 23954 Україна, МПК А61В 18/02. Спосіб лікування раку головки підшлункової залози / Дронов О. І., Крючина Є. А., Добуш Р. Д.; № у 2007 01603; заявл. 15.02.2007; опубл. 11.06.2007; Бюл. № 8. (*Дисертант здійснив патентний пошук, розробку та впровадження запропонованого способу, оформив заявку на винахід*).

20. Dronov A. I. Cryosurgery for multimodal treatment of advanced abdominal and pelvic malignancies / A. I. Dronov, Ye. A. Kryuchyna, R. D. Dobush // International Society of Cryosurgery. – 16<sup>th</sup> World Congress of the ISC. – Congress Book. – October 29<sup>th</sup> – November 2<sup>th</sup>. – 2011. – Hofburg, Vienna, Austria. – P. 160.

21. Dronov A. I. Cryochemotherapy in treatment of the patients with advanced pancreatic cancer / A. I. Dronov, Ye. A. Kryuchyna, R. D. Dobush // International Society of Cryosurgery. – 16th World Congress of the ISC. – Congress Book. – October 29<sup>th</sup> – November 2<sup>th</sup>. – 2011. – Hofburg, Vienna, Austria. – P. 151–152.

22. Dronov A. I. Tumor cryoablation combined with palliative surgery in the treatment of borderline resectable and unresectable pancreatic cancer / A. I. Dronov, Ye. A. Kryuchyna, R. D. Dobush, A. I. Gorchach // International Society of Cryosurgery. – 17<sup>th</sup> World Congress of the International Society of Cryosurgery. – Congress Book. – December 11<sup>th</sup>–13<sup>th</sup>. – 2013. – Bali, Indonesia. – P. 151–152. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, систематизував отримані результати, сформулював висновки).*

23. Дронов А. И. Использование криохирургических технологий в комбинированном лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вторая Международная научно-практическая конференция «Криохирургия. Современные методы и инновационные технологии». – 2012. – Росія, Санкт-Петербург. – С. 19–21.

24. Дронов А. И. Криохирургические технологии в лечении местнораспространенного рака поджелудочной железы с опухолевой инвазией магистральных сосудов и тотальным поражением железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вторая Международная научно-практическая конференция «Криохирургия. Современные методы и инновационные технологии». – 2012. – Росія, Санкт-Петербург. – С. 22–25.

25. Дронов О. І. Кріохірургічні технології в абдомінальній хірургії / О. І. Дронов, С. В. Земсков, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, Є. С. Козачук // XXIV з'їзд хірургів України, присвячений



100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова. – 26–28 вересня 2018. – Київ. – С. 569–570. (*Дисертант здійснив аналіз літературних даних, систематизував первинну медичну інформацію*).

26. Дронов О. І. Тотальна панкреатектомія в хірургії злоякісних новоутворень підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, С. В. Земсков, П. П. Бакунець // Матеріали XXIII з'їзду хірургів України. – 2015. – Київ. – С. 87–88. (*Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті*).

27. Добуш Р. Д. Механізми деструкції тканин при застосуванні низьких температур / Р. Д. Добуш, К. О. Ліходеї, Є. С. Козачук // Український науково-медичний молодіжний журнал. Тези конференції. Спеціальний випуск. – 2012. – № 1. – С. 137–138.

## Додаток Д

**Відомості про апробацію результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях, конгресах, з'їздах: на 16-му світовому міжнародному конгресі спілки кріохірургів (м. Відень, Австрія, 2011); на 17-му світовому міжнародному конгресі спілки кріохірургів з участю першого азіатського-тихоокеанського форуму діагностики, лікування та профілактики раку (о. Балі, Індонезія, 2013); на другій Міжнародній науково-практичній конференції «Кріохірургія. Сучасні методи та інноваційні технології» (м. Санкт-Петербург, Росія 2012); XXIII з'їзд хірургів України (м. Київ, 2015); XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова (м. Київ, 2018).

Дисертація апробована на засіданні апробаційної ради «Загальні питання хірургії» Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 2 від 19.10.2018).