

УДК 616.45-089:615.832.97

## МЕТОДИКА ЛОКАЛЬНОЙ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ КРИОДЕСТРУКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Попов О.С.<sup>1</sup>, Гюнтер В.Э.<sup>2</sup>, Дамбаев Г.Ц.<sup>1</sup>, Латыпов В.Р.<sup>1</sup>, Гейдаров Р.Я.<sup>1</sup>, Галян А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы СФТИ ТГУ, г. Томск

### РЕЗЮМЕ

В экспериментах на 14 собаках разработана методика локальной органосохраняющей криодеструкции надпочечника с помощью созданного криоаппликатора из пористого никелида титана. Эффективность методики доказана морфологически и результатами исследования гормонов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** надпочечник, криодеструкция, инциденталомы.

### Введение

Случайно выявляемые гормонально неактивные опухоли надпочечников составляют до 20% всех новообразований этой локализации [1], а спектр оперативных вмешательств на надпочечниках в настоящее время сводится в основном к адреналэктомии. Возрастающая частота вмешательств на надпочечниках при таком объеме операции, как адреналэктомия, приводит к существенному росту интраоперационных и послеоперационных осложнений [4]. Это подчеркивает актуальность проблемы и определяет мотивацию к поиску методов органосохраняющих, менее травматичных операций.

Цель исследования – разработать в эксперименте метод локальной органосохраняющей криодеструкции надпочечников для применения в хирургическом лечении пациентов с инциденталомы.

### Материал и методы

Экспериментальный раздел работы выполнен на 14 беспородных собаках обоего пола с массой тела 8–14 кг. В экспериментальном исследовании использовался криоаппликатор из пористо-проницаемого никелида титана (НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института) [2]. Диаметр рабочей части криоаппликатора – от 2 до 20 мм. Пористость аппликатора составляет 20–

30%, размеры пор – 10–200 мкм, поры открыты, взаимосвязаны. В качестве хладагента применялся жидкий азот с температурой кипения –196 °С.

Функциональная активность надпочечников оценивалась по результатам исследования гормонов коры надпочечников (кортизол) и мозгового вещества (норадреналин) в сыворотке крови на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е сут и через 1 мес после криодеструкции. Определение уровня кортизола и норадреналина осуществлялось при помощи набора реактивов для иммуноферментного анализа.

Забор материала для морфологического исследования производили на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е сут и через 1 мес после криодеструкции. Фиксацию материала проводили в 12%-м растворе нейтрального формалина. Фрагменты ткани надпочечника окрашивали традиционным общеобзорным методом: гематоксилином и эозином. При проведении исследований пользовались микроскопом фирмы Carl Zeiss. При гистологическом исследовании изучали основные морфологические параметры тканевой реакции: наличие и выраженность инфильтрации, присутствие в инфильтрате различных клеточных элементов, некротические и некробиотические изменения паренхимы, сосудистые нарушения, выраженность воспалительной реакции, развитие соединительной ткани в зоне криодеструкции.

Исследование проводили согласно этическим принципам, изложенным в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. Все манипуляции

✉ Гейдаров Руми Явер оглы, тел. 8-923-413-7185; e-mail: rumi-gejdarov@yandex.ru

и выведение животных из опытов проводили под общим обезболиванием. Использовали внутривенный наркоз раствором ксилазина (0,25–0,5 мл/10 кг массы тела). Путем срединной лапаротомии осуществляли доступ к соответствующему надпочечнику. Участок поверхности железы для криодеструкции маркировали одиночными швами цветной мононитью «Пролен» № 6/0 в трех точках (рис. 1). Заполнение криоаппликатора хладагентом осуществляли погружением его в сосуд Дьюара с жидким азотом. Криодеструкция выполнялась тремя криоциклами по 1 мин с интервалами (оттаивание) по 1 мин. Результаты криовоздействия оценивали визуально исследованием гормонов коры надпочечников (кортизол) и мозгового вещества (норадреналин) в сыворотке крови и морфологически через 1, 3, 7, 14 сут и 1 мес. При проведении эксперимента добивались промерзания ткани надпочечника на всю толщину (0,4–0,5 см).

Результаты криовоздействия оценивали визуально непосредственно в процессе криоциклов, между ними и в течение 1 ч после воздействия. После операции за животными велось динамическое наблюдение. Оценивалось состояние животных на протяжении всего эксперимента (активность, характер и частота послеоперационных осложнений).

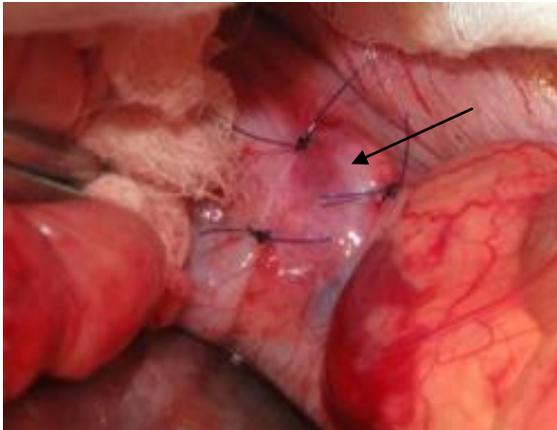


Рис. 1. Маркировка ткани надпочечника

## Результаты и обсуждение

Эффективность предлагаемого способа объясняется действием сверхнизких температур на биологические ткани: происходит замедление и прекращение кровотока, а также нервной проводимости, повреждение клеточных мембран кристаллами льда, угнетение внутриклеточного метаболизма и гибель клеток. Большое значение имеет прекращение местного кровообращения с тромбозом мелких сосудов, при этом крупные сосуды сохраняют свою целостность за счет

высокой устойчивости коллагеновых и эластических волокон к холоду [3].

Визуальный контроль криодеструкции позволил выявить характерные изменения ткани в зоне воздействия. Ткань надпочечника быстро промораживалась, под рабочей частью аппликатора и по периметру за его пределами на протяжении 1–2 мм образовывалась ледяная сфера серо-белого цвета. Непосредственно под рабочей частью аппликатора ледяная сфера имела вид кратера глубиной до 0,3 см, по форме и размерам соответствующего рабочей части аппликатора (рис. 2, 3).



Рис. 2. Этап криовоздействия на левый надпочечник

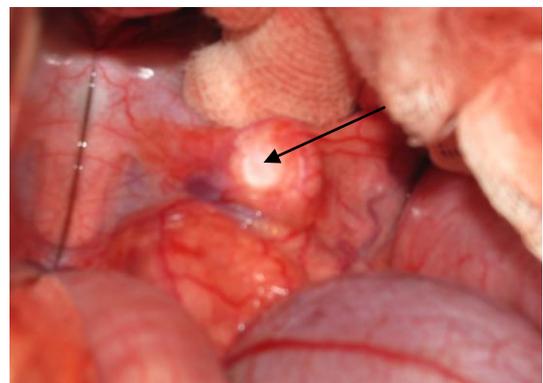


Рис. 3. Вид надпочечника сразу после криовоздействия (видна зона ледяной сферы)

После криоцикла оттаивание наступало в течение 1 мин: на месте ледяной сферы образовывалась зона, возвышающаяся над остальной поверхностью надпочечника. Ткань, подвергнутая воздействию, приобретала багрово-синюшный оттенок. Прилегающая к зоне криовоздействия ткань надпочечника визуально не изменялась. В течение 1 ч после трех криоциклов в зоне воздействия отмечался прогрессирующий отек ткани надпочечника, превосходящий бывшую ледяную сферу на 2–3 мм. Окраска данного участка ткани оставалась багрово-синюшной с петехиальными микрокровоизлияниями до 0,1 см, с расширенными, стазированными сосудами капиллярного типа.

Через 1 сут после криодеструкции зона воздействия четко дифференцировалась от прилежащей, не подвергавшейся воздействию ткани. Сохранялся отек ткани, регистрировались налеты фибрина в виде пленок и нитей, участки петехиальных кровоизлияний. Интенсивность синюшно-багровой окраски уменьшалась по сравнению с предыдущим этапом наблюдения.

Через 3 сут подвергнутая криодеструкции ткань имела серо-желтый оттенок, петехиальных кровоизлияний не регистрировалось, терялась дифференцировка зоны воздействия с прилежащей тканью надпочечника, объясняющаяся, в первую очередь, уменьшением отека ткани. Наслоения фибрина были более плотными, в ряде случаев рыхло фиксировали прилежащие ткани.

Через 7 сут после криодеструкции надпочечник плотно фиксировался спайками к окружающим тканям, после выделения из которых ткань, подвергнутая криовоздействию, имела бледно-серый цвет, меньшую плотность и при механическом воздействии инструментом легко разрушалась в виде участка детрита. При этом четкой границы зоны разрушения и четкой границы между зоной разрушения с прилежащей тканью надпочечника в виде демаркационной линии не отмечено.

Через 14 сут после криодеструкции регистрировался плотный спаечный процесс. Дифференцировалась зона воздействия. По сравнению с 7-ми сут ткань становилась более плотной, сохранялся серый оттенок. На разрезе четко дифференцировалась граница зоны разрушения от прилежащей ткани надпочечника. Встречались участки более темной окраски, напоминающие кровоизлияния.

Через 1 мес после криодеструкции надпочечник был плотно фиксирован спайками к прилежащим тканям. Отек в зоне воздействия не наблюдался. При выделении из спаек отмечалась кровоточивость как в зоне воздействия, так и в зоне прилежащих тканей. Зона воздействия регистрировалась в виде формирующегося рубца светло-серого оттенка на всю толщину надпочечника. При рассечении рубца регистрировалась повышенная кровоточивость прилежащей ткани и в зоне рубца. Дифференцировка подвергнутых воздействию и прилежащих тканей оставалась неотчетливой, регистрировались участки ткани надпочечника, вклинивающиеся в элементы рубца.

Доказательством сохранения жизнеспособности и функциональной активности окружающей здоровой ткани надпочечника явились результаты гистологических и гормональных исследований. На 1-е и 3-и сут после криодеструкции определялись сосудистые нарушения в виде венозного полнокровия, краевого

стояния лейкоцитов. Инfiltrат представлен преимущественно лимфоцитами и макрофагами. Клубочковая и пучковая зоны полностью разрушены за счет инfiltrатов и кровоизлияний. В сетчатой зоне определялись участки с множественными дистрофическими нарушениями, с увеличением размеров клеток, с множественной вакуолизацией цитоплазмы, мелкими пикнотичными ядрами, грубодисперсной структурой хроматина (рис. 4, 5).

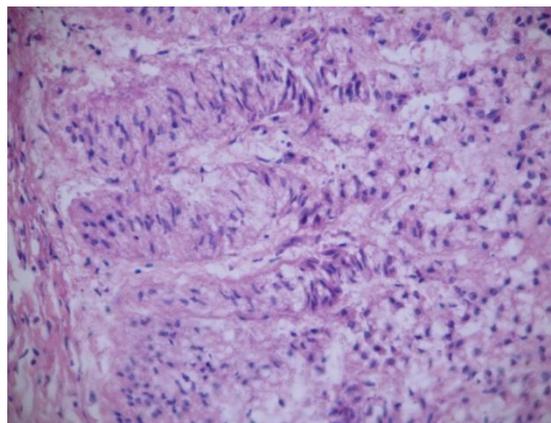


Рис. 4. Гистологическая структура надпочечника (1-е сут после криодеструкции). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

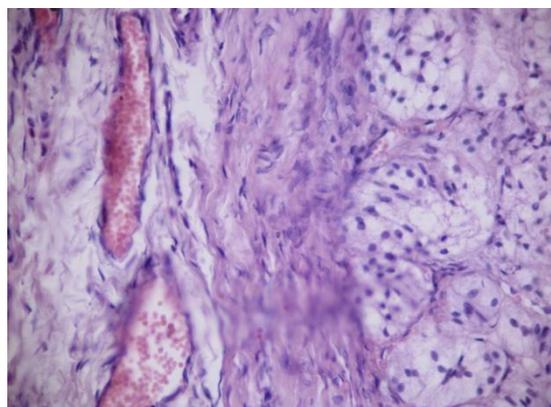


Рис. 5. Гистологическая структура надпочечника (3-и сут после криодеструкции). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

На 7-е сут преобладали сосудистые нарушения над воспалительными и дегенеративными. Кортиковое и мозговое вещество полностью разрушено, в капсуле выраженное венозное полнокровие. Очаговый лимфоцитарный инfiltrат (рис. 6). На 14-е сут в корковом веществе дифференцировалась клубочковая, пучковая и сетчатая зоны с небольшими очаговыми инfiltrатами. В мозговом веществе инfiltrаты мелкоклеточные. В некоторых участках гистологических препаратов определялась практически не нарушенная ткань надпочечников с правильно ориентированными «слоями» (рис. 7). Через 1 мес после криодест-

рукции выявлялись единичные очаговые круглоклеточные инфильтраты с единичными мелкими кровоизлияниями, отек клубочковой зоны с мелкими инфильтратами, отек и дегенерация клубочковой зоны, небольшие очаги фиброза. В некоторых участках выявлялась практически здоровая ткань надпочечников.

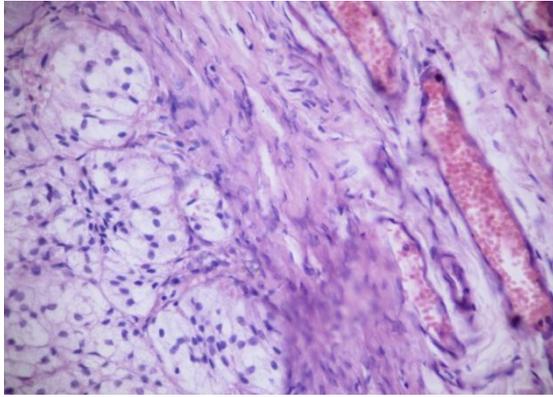


Рис 6. Гистологическая структура надпочечника (7-е сут после криодеструкции). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

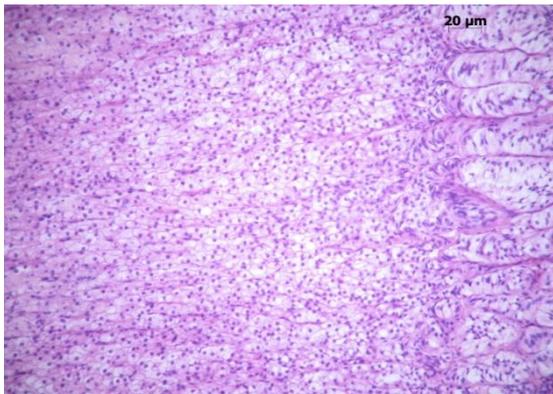


Рис 7. Гистологическая структура надпочечника (14-е сут после криодеструкции). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Исследование уровня кортизола показало, что при норме 220,0 нмоль/л в данных исследованиях средний уровень до операции составлял 218,8 нмоль/л. Через 1 сут после криодеструкции – (280,4 ± 0,2) нмоль/л, через 3 сут – (262,4 ± 0,2) нмоль/л, через 7 сут –

(236,2 ± 0,1) нмоль/л, через 14 сут – (210,8 ± 0,2) нмоль/л, через 1 мес – (218,1 ± 0,2) нмоль/л. При допустимой норме норадреналина 372,0 пг/мл в исследованиях средний уровень составлял 370,4 пг/мл. Через 1 сут после криодеструкции – (450,2 ± 0,1) пг/мл, через 3 сут – (412,0 ± 0,2) пг/мл, через 7 сут – (386,2 ± 0,4) пг/мл, через 14 сут – (356,4 ± 0,2) пг/мл, через 1 мес – (368,6 ± 0,2) пг/мл. По результатам исследования гормонов видно, что в течение первых 3 сут после криодеструкции наблюдается повышение уровня гормонов коры и мозгового слоя надпочечников. В дальнейшем отмечается тенденция к снижению уровня гормонов к 14-м сут и нормализация уровня через 1 мес после криодеструкции, что доказывает жизнеспособность и функциональную активность сохранившейся ткани надпочечника.

### Заключение

Разработанная в эксперименте методика криодеструкции за счет локального воздействия обеспечивает жизнеспособность и функциональную активность не подвергавшейся криовоздействию ткани надпочечника, что позволяет отнести ее к органосохраняющим методам хирургической коррекции. Методика проста и доступна в клиническом применении.

### Литература

1. *Гормонально-неактивные опухоли надпочечников* / Н.А. Майстренко, В.С. Довганюк, Н.Ф. Фомин, П.Н. Ромашенко. СПб.: ЭЛБИ, 2001. 171 с.
2. *Гюнтер В.Э. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Пористо-проницаемые криоаппликаторы из никелида титана.* Томск: МИЦ, 2010. Т. 9. 306 с.
3. *Основы криохирургии печени и поджелудочной железы* / Б.И. Альперович, Т.Б. Комкова, Н.В. Мерзлякин и др.; под ред. Б.И. Альперовича. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2006. 232 с.
4. *Щетинин В.В., Майстренко Н.А., Егизев В.Н. Новообразования надпочечников* / под ред. В.Д. Федорова. М.: Медпрактика-М, 2002. 196 с.

Поступила в редакцию 10.10.2012 г.

Утверждена к печати 07.12.2012 г.

**Попов О.С.** – д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии СибГМУ, зав. клиникой общей хирургии СибГМУ (г. Томск).

**Латыпов В.Р.** – д-р мед. наук, зав. отделением урологии клиники СибГМУ (г. Томск).

**Гюнтер В.Э.** – д-р техн. наук, профессор, директор НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы СФТИ ТГУ (г. Томск).

**Дамбаев Г.Ц.** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии СибГМУ (г. Томск).

**Гейдаров Р.Я.** (✉) – аспирант кафедры общей хирургии СибГМУ (г. Томск).

**Галян А.Н.** – канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии СибГМУ (г. Томск).

✉ Гейдаров Руми Явер оглы, тел. 8-923-413-7185; e-mail: rumi-gejdarov@yandex.ru.

## METHOD OF LOCAL ADRENAL ORGAN-PRESERVING CRYOLYSIS. EXPERIMENTAL STUDY

Popov O.S.<sup>1</sup>, Gyunther V.E.<sup>2</sup>, Dambaev G.Ts.<sup>1</sup>, Latypov V.R.<sup>1</sup>, Geydarov R.Ya.<sup>1</sup>, Galyan A.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Research Institute of Medical Materials and Implant with the Shape Memory SPTI Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

A method of local adrenal organ-preserving cryolysis using a porous nickelide titanium cryoprobe created for this purpose was developed in experiments in 14 dogs. The efficacy of the method was demonstrated by the morphological evidence and hormone tests.

**KEY WORDS:** adrenal gland, cryolysis, incidentalomas.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 1, pp. 38–42*

### References

1. Maystrenko N.A., Dovganyuk V.S., Fomin N.F., Romashenko P.N. *Hormonally inactive adrenal tumors*. St. Petersburg, ELBI Publ., 2001. 171 p. (in Russian).
2. Gyunther V.E. *Medical materials and implant with the shape memory. Spongy krioapplicators from nikel titanium*. Tomsk, MITS Publ., 2010, vol. 9, 306 p. (in Russian).
3. Alperovich B.I., Komkova T.B., Merzlikin N.V. et al.; ed. professor Alperovich B.I. *Basics of cryosurgery of the liver and pancreas*. Tomsk, Print Manufacture Publishers, 2006. 232 p. (in Russian).
4. Shetinin V.V., Maystrenko N.A., Yegiyev V.N. *Neoplasm of adrenals*. Fyodorov V.D., eds. Moscow, Medpraktika-M Publ., 2002. 196 p. (in Russian).

**Popov O.S.**, Chair of General Surgery, Siberian State Medical University, General Surgery Clinic of Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Gyunther V.E.**, Research Institute of Medical Materials and Implant with the Shape Memory SPTI Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation.

**Dambaev G.Ts.**, Chair of Hospital Surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Latypov V.R.**, Urology Clinic of Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Geydarov R.Ya.** (✉), Chair of General Surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Galyan A.N.**, Chair of General Surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Geydarov Rumi Yaver ogly**, Ph. +7-923-413-7185; e-mail: rumi-gejdarov@yandex.ru.