

22. Lu Z.S., Zhan Y.Q., Yang X.P. // Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2003. – Vol. 28, № 6. – P. 563–566.
23. Meng F.Q., Jiang H.C., Sun X.Y., et al. // Zhonhua Yi Xue Za Zhi. – 2005. – Vol. 85, № 28. – P. 1991–1994.
24. Morisue A., Wakabayashi G., Shimazu M., et al. // J. Surg. Res. – 2003. – Vol. 109, № 2. – P. 101–109.
25. Moench C., Uring A., Lohse A.W., et al. // Transplant. Res. – 2003. – Vol. 35, № 4. – P. 1452–1455.
26. Mosher B., Dean R., Harkema J., et al. // J. Surg. Res. – 2001. – Vol. 99, № 2. – P. 201–210.
27. Nadig S.N., Periyasamy B., Shafizadeh S.F., et al. // J. Gastrointest Surg. – 2004. – Vol. 8, № 6. – P. 695–700.
28. Nakamitsu A., Hiyama E., Imamura Y., et al. // Surg. Today. – 2001. – Vol. 31, № 2. – P. 140–148.
29. Oe S., Hirotsu T., Fujii H., et al. // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 34, № 6. – P. 832–839.
30. Ohmori M., Araki N., Harada K., et al. // Am. J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18, № 10. – P. 1335–1339.
31. Okajima K., Harada N., Kushimoto S., et al. // Thromb. haemost. – 2002. – Vol. 88, № 3. – P. 473–480.
32. Okatani Y., Wakatsuki A., Reiter R.J., et al. // 2003. – Vol. 469, № 1–3. – P. 145–152.
33. Okaya T., Lentsch A.B. // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. – 2004. – Vol. 286, № 4. – P. 606–612.
34. Peng Y., Liu Z.J., Gong J.P., et al. // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2005. – Vol. 43, № 5. – P. 274–276.
35. Peralta C., Bulbena O., Xaus C., et al. // Transplantation. – 2002. – Vol. 73, № 8. – P. 1203–1211.
36. Romanque U.P., Uribe M.M., Videla L.A. // Rev. Med. Chil. – 2005. – Vol. 133, № 4. – P. 469–476.
37. Sakon M., Ariyoshi H., Umeshita K., et al. // Surg. Today. – 2002. – Vol. 32, № 1. – P. 1–12.
38. Sasaki K., Miyake H., Kinoshita T., et al. // J. Med. Invest. – 2004. – Vol. 51, № 1–2. – P. 76–83.
39. Smyrniotis V., Arkadopoulos N., Kostopanagiotou G. // J. Surg. Res. – 2005. – Vol. 129, № 1. – P. 31–37.
40. Takeuchi D., Yoshidome H., Kato A., et al. // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 699–710.
41. Tang L.J., Tian F.Z., Gao X.M. // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2002. – Vol. 1, № 4. – P. 532–535.
42. Tech N., Field J., Sutton J., et al. // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 412–421.
43. Turecky L. // Bratisl. Lek. Listy. – 1999. – Vol. 100, № 1. – P. 36–40.
44. Uhlman D., Glasser S., Laue H., et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2005. – Vol. 44. – Suppl. 1. – P. 103–104.
45. Unimann D., Unimann S., Spiegel H.U. // 2001. – Vol. 14, № 1. – P. 31–45.
46. Wang L., Wang H.M., Zhang J.L. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2005. – Vol. 13, № 8. – P. 607–608.
47. Wang W., Xu Z., Lin L., et al. // Zhonghua-Gan-Zang-Bing-Za-Zhi. – 2000. – Vol. 8, № 6. – P. 370–372.
48. Wang W.T., Lin L.N., Pan X.R., et al. // Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 49–51.
49. Xiong C., Hu H., Wei W., et al. // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2000. – Vol. 38, № 4. – P. 297–299.
50. Yadav S.S., Howell D.N., Steeber D.A., et al. // Hepatology. – 1999. – Vol. 29, № 5. – P. 1494–1502.
51. Yamagami K., Yamamoto Y., Toyokuni S., et al. // Free Radic. Res. – 2002. – Vol. 36, № 2. – P. 169–176.
52. Yang J.C., Ji X.Q., Lin J.H., et al. // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. – 2004. – Vol. 24, № 9. – P. 1019–1022.
53. Yoshidome H., Kato A., Miyazaki M., et al. // Am. J. Pathol. – 1999. – Vol. 155. – № 4. – P. 1059–1064.
54. Yuzawa H., Eujioka H., Mizoe A., et al. // Hepatogastroenterology. – 2005. – Vol. 52, № 63. – P. 839–843.
55. Zeng S., Feirt N., Goldstein M., et al. // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 422–432.
56. Zhou W., Zhang Y., Hosch M.S., et al. // Hepatology. – 2001. – Vol. 33, № 4. – P. 902–914.

© И.Ф. Ярошенко, Т.Ю. Каланчина, 2006

УДК: 616.36 – 089.166

## ВОЗДЕЙСТВИЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛЯЦИИ НА СТРУКТУРУ ИНТАКТНОЙ И ИШЕМИЗИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ

А.А. Должиков, В.Ф. Куликовский, Д.И. Набережнев, В.Д. Луценко

Белгородская областная клиническая больница,  
Белгородский государственный университет

Радиочастотная термоабляция (РЧА) в настоящее время считается среди методов лечения первичных и метастатических опухолей печени в нерезектабельных случаях одним из перспективных [4]. Появление метода, разработка его технического обеспечения и

принципов использования насчитывают немногим более 10 лет [5]. За время внедрения и использования РЧА сложились представления о ее преимуществах, ограничениях и отдельных факторах, влияющих на результат. Однако в ряду выполненных исследова-

ний целенаправленные морфологические работы занимают пока небольшое место [1, 2, 3, 6]. Остаются не до конца изученными проблема оценки полноты деструкции опухолевых очагов, изменений остальной ткани печени при типичной и модифицированной РЧА, а также системные эффекты метода, основанного на генерации термического воздействия за счет высокочастотных колебаний диполей в тканях.

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение морфологических изменений печени при РЧА непосредственно после воздействия и в различные сроки после нее при типичном варианте манипуляции с использованием игльчатого электрода, а также на фоне кратковременной ишемии печени по типу "маневр Прингла".

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 38 крысах линий "Вистар" и "Август", обоего пола, массой 150–180 гр. Экспериментальные вмешательства выполнены после недельного карантинного содержания животных. Использованы стандартные устройства для радиоблации: "Cool-tip RF Ablation System Radionics", подразделение "Tyco Healthcare Group LP", одиночный электрод длиной 15 см с рабочей частью 1 см. Для анестезии использован масочный эфирный наркоз. Параректальным разрезом справа вскрывали брюшную полость на протяжении 1,5 см. В рану выводили переднюю левую долю печени, под которую помещали пассивный электрод. Игльчатый электрод вводили на всю длину его рабочей части в среднюю часть толщи доли тангенциально ее поверхности. Воздействие проведено в режиме максимальной мощности в течение 1 и 2 мин. В ходе манипуляции контролировались температура тканей, колебания их сопротивления. Температура тканей в течение вмешательства составляла 80–100°. Моделирование "маневра Прингла" проведено путем наложения провизорной лигатуры на проксимальную часть гепатодуоденальной связки с остановкой кровотока по печеночным артериям и воротной вене. Время от наложения лигатуры до начала РЧА (время введения электрода) составляло 30 с, время воздействия – 2 мин, время от прекращения воздействия до снятия лигатуры – 30 с. Общее время ишемии печени составляло, таким образом, 3 мин. Животных выводили из эксперимента сразу после воздействия через 1, 3, 7, 14, 21 и 30 суток после РЧА путем передозировки эфирного наркоза. В серии с ишемией печени изучено воздействие РЧА в течение 2 мин в сроки 3 и 7 суток после воздействия. Материал для морфологического исследования фиксировали в 10%-м растворе формалина, заливали в парафин по стандартной методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили ШИК-реакцию. Для измерения зоны повреждения и микроскопического изучения срезы производили перпендикулярно направлению введения электрода. Объем зоны вычисляли на основании величин ее наибольшей и наименьшей ширины по формуле эллипса ( $V = \pi \times a \times b^2/6$ ). Микро-

морфометрия выполнена на компьютерных изображениях с использованием программного пакета "WCIF ImageJ" (Toronto Western Research Institute, USA).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Непосредственно после 1- и 2-минутной РЧА без ишемизации печени наблюдается формирование макроскопически различимых concentрических зон воздействия (рис. 1): темно-коричневая с очагами обугливания – центральная зона; серо-желтая малокровная – промежуточная зона; нечетко очерченная периферическая зона – полнокровия. При микроскопическом исследовании установлено, что в центральной зоне, в непосредственной близости к каналу электрода, находятся участки коагуляционного некроза, однако большую часть составляют широкие кавернозно-подобные полости, формирующиеся за счет резкой дилатации синусоидов, полной диссоциации эндотелиоцитов, дисконфлексации балок гепатоцитов, неравномерно заполненные кровью или агрегатами фибрина (рис. 2). Гепатоциты, замыкающие полости, пикноморфные, с явлениями компрессии, ядра с крупными глыбками хроматина, отдельные с явлениями кариорексиса и лизиса. Кроме этого, содержится значительная часть полностью диссоциированных гепатоцитов, свободно расположенных в образовавшихся полостях. Промежуточная зона представлена некробиотически измененными гепатоцитами на фоне резкого малокровия синусоидов. В периферической зоне определяются резкое диффузное полнокровие, очаговые лейкосты, умеренно выраженная зернистая дистрофия гепатоцитов.

Через сутки после воздействия образуются 4 зоны с четкими границами. При этом их структура не соответствует ожидаемой прямой зависимости степени повреждения от близости к электроду. Центральная зона при микроскопическом исследовании представлена кавернозными полостями с неравномерным кровенаполнением и диссоциированно расположенными некротизированными гепатоцитами. Далее расположена зона некробиотически измененных гепатоцитов, частично разрушенных синусоидов при выраженном малокровии. Наиболее выражены некроз гепатоцитов, малокровие и диффузная нейтрофильная инфильтрация в следующей зоне. Периферическая зона четко очерчена за счет диффузного полнокровия, зернистая и вакуольная дистрофии гепатоцитов выражены умеренно. К третьим суткам выявлено слияние центральной и ближайшей к ней зоны некробиотических изменений за счет прогрессирования в них некроза. Однако воспалительная реакция, как и ранее, ограничивается преимущественно периферическими участками (рис. 3).



Рис. 1. Макроскопическая картина зоны радиочастотной термоабляции непосредственно после вмешательства. Макрофото

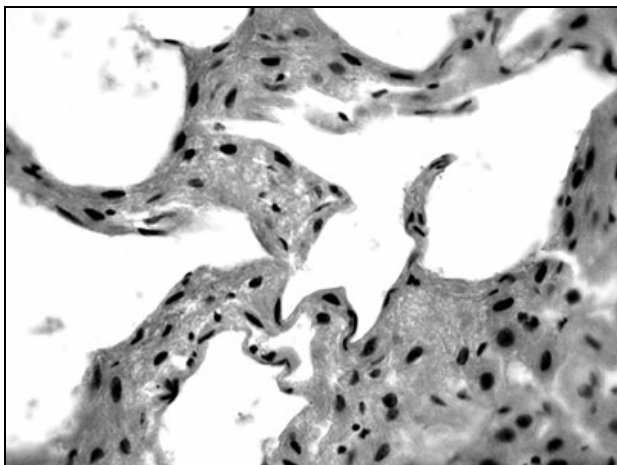


Рис. 2. Кавернозные полости и некроз гепатоцитов в центре зоны термоабляции через 1 сутки после операции. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 320$

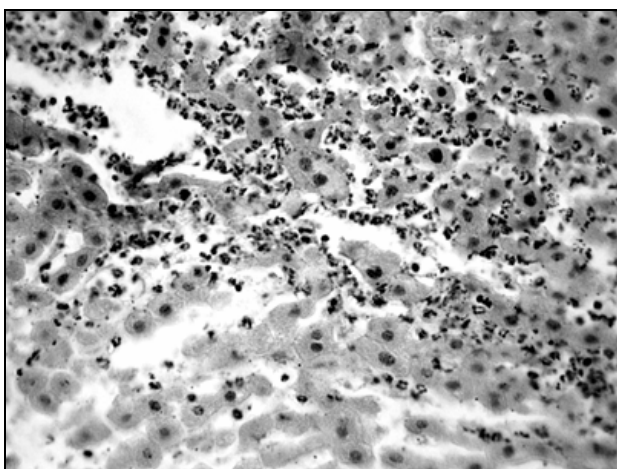


Рис. 3. Периферическая зона некроза и лейкоцитарной инфильтрации через 3 суток после термоабляции. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 320$

Изменения в последующие сроки в большей степени затрагивают периферические участки очага воздействия. В центре относительно сохранившиеся гепатоциты и персистенция некротических масс с их слабо выраженной резорбцией наблюдаются вплоть до 30-х суток после РЧА. Эволюция периферической зоны заключается в созревании грануляционной ткани, появлении очагов регенераторной пролиферации холангиол. Через месяц воспалительные изменения в периферической зоне приобретают гранулематозный характер с формированием неспецифических лимфоидно-макрофагальных гранул и многоядерных клеток инородных тел в очагах нерезорбированных некротических масс. Сохраняются очаги гемосидероза. В остальных участках печени отмечается очаговая зернистая дистрофия гепатоцитов и изменения по типу неспецифического реактивного гепатита.

Наибольшую ширину и объем зона повреждения имеет на 3-и сутки после 1-минутной РЧА, составляя в среднем 1,1 см и 0,47 см<sup>3</sup> соответственно. К 30-м суткам размеры и объем уменьшаются вдвое.

При РЧА в течение 2-х мин без ишемии печени отличия от предыдущей серии эксперимента имеют как количественный, так и качественный характер. Общая ширина и объем зоны повреждения увеличены вдвое (до 2,1 см и 1,1 см<sup>3</sup>). В центральных и периферических участках более выражены некроз и воспалительная инфильтрация. В отличие от предыдущей серии, на периферии очага РЧА и в прилежащей ткани печени выражено нарушение кровообращения в виде диффузного полнокровия, тромбоза артерий и вен.

Динамика в последующие сроки в целом сходна с предыдущей серией эксперимента. В периферической зоне гранулематозные изменения наблюдаются заметно раньше – на 14-е сутки. Существенным является также сохранение в центре кавернозных полостей и участков из относительно сохранных гепатоцитов до 30 суток после РЧА.

При термоабляции на фоне кратковременной ишемии печени отличия от предыдущей серии эксперимента выявлены как непосредственно в ходе выполнения вмешательства, так и при последующем патоморфологическом исследовании. В течение операции на ишемизированной печени не наблюдались закипание тканей, образование микрополостей с последующим разрывом, пригорание тканей и свертков крови к электроду, что было свойственно РЧА при сохраненном печеночном кровотоке. Температура тканей практически сразу стабильно достигала 90–100°, тогда как в предыдущей серии эксперимента она варьировала в течение манипуляции. Сопротивление тканей при сохраненном печеночном кровотоке достигало 150–180 Ом, на фоне кратковременной ишемии было почти в 2 раза ниже (90–100 Ом). Иная макроскопическая картина наблюдалась непосредственно после термоабляции: широкая сливная малокровная серо-желтая зона с четкой границей от окружающей ткани печени.

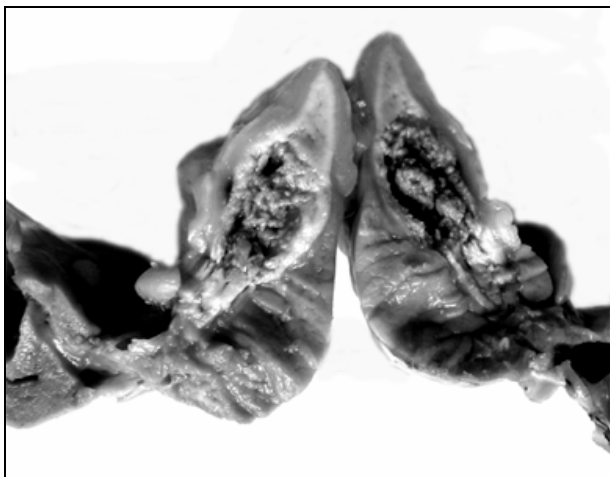


Рис. 4. Очаг некроза, занимающий до половины объема доли печени, через 7 суток после термоабляции на фоне ишемии печени. Макрофото

Через 3 суток после РЧА на фоне ишемии печени выявлены значимые отличия от аналогичной серии с сохраненным кровотоком. Наблюдалась макроскопически выраженная реакция сальника в виде его полнокровия и сращения с печенью. Предыдущей серии эксперимента значимая перитонеальная реакция была не свойственна, и плотные сращения органов в зоне операции не наблюдались в течение всего эксперимента. Максимальный размер поврежденной зоны при РЧА на фоне ишемии достигал 30 мм, объем – 3,5 см<sup>3</sup>. В отдаленных от зоны операции участках печени подкапсульно определялись бледно-желтые, пятнистого вида очаги, которые микроскопически представлены гепатоцитами в состоянии зернистой и вакуольной дистрофий, малокровием синусоидов. Микроскопически в центре воздействия имелись лишь единичные мелкие участки кавернозной трансформации, остальная часть очага РЧА представлены некротизированными гепатоцитами, выраженным нейтрофильным инфильтратом. На периферии резко выражены полнокровие, распространенный тромбоз артерий и вен, окруженных некротизированными гепатоцитами и очагами кровоизлияния, что характеризует реперфузионную природу повреждений. В отдаленных участках печени выражены эритро- и лейкоцитозы в синусоидах и портальных сосудах, лимфоидная инфильтрация по типу неспецифического реактивного гепатита. На сроке 7 суток после РЧА на фоне ишемии макроскопически также выявлена реакция со стороны брюшины, плотные сращения висцеральной поверхности печени с желудком, двенадцатиперстной кишкой и сальником. Широкая центральная часть очага РЧА макроскопически представлена выпадающими массами коагуляционного некроза с четкой демаркацией (рис. 4). Выраженным макроскопическим изменениям соответствовала и микро-

скопическая картина полного некроза гепатоцитов в широкой центральной зоне, резко выраженная нейтрофильная инфильтрация в очаге РЧА, а в отдаленных участках плотные лимфоидные инфильтраты в портальных трактах. Выражена диффузная зернистая и вакуольная дистрофия гепатоцитов. Прилежащие к очагу РЧА сосуды и сосуды ближайших портальных трактов обтурированы фибриновыми и фибриново-лейкоцитарными тромбами. На периферии выражено формирование грануляционной ткани. В целом указанные изменения в сопоставлении с предыдущей серией эксперимента характеризуют как большую выраженность и значительно более раннюю завершенность некроза, так и раннее наступление резорбции и организации очага термического повреждения печени. Значимым отличием являются резко выраженные нарушения кровообращения, распространенный тромбоз.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о существенной роли в характере эффекта РЧА состояния кровотока в зоне вмешательства. При его сохранении возникает эффект теплоотведения, о чем свидетельствует и парадоксальная отдаленность наибольшей выраженности повреждений от электрода на ранних сроках эксперимента. Влияние близости крупных кровеносных сосудов к области РЧА на ее результаты показано в литературе на клиническом материале [3]. В предложенной рядом авторов [1] формуле "коагуляционный некроз = энергия воздействия × локальная проводимость тканей – потеря тепла" кровотока в зоне вмешательства является отрицательной составляющей. В связи с этим модификации РЧА по типу "маневр Прингла" оправданы с точки зрения достижения адекватной зоны воздействия с захватом резервных пограничных участков. Однако неселективный подход к ишемизирующим печень приемам чреват серьезными повреждениями в ее интактной от опухоли части, что определяет актуальность поиска сочетаний РЧА с методами строго локальной ишемизации опухолевых очагов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lee J.M., Kim Y.H., Lee Y.H., et al. // Korean J. of Radiol. – 2003. – № 4. – P. 27–34.
2. Kuromatsu R., Tanaka M., Shimauchi Y., et al. // Int. J. of Molec. Med. – 2003. – № 11. – P. 199–204.
3. Lu D.S., Raman S.S., Limanond P., et al. // J. of Vascular and Intervent. Radiol. – 2003. – № 14. – P. 1267–1274.
4. Primrose J.N. // Gut. – 2002. – № 50. – P. 1–5.
5. Rossi S., Fornari F., Buscanini L. // J. Intervent. Radiol. – 1993. – № 8. – P. 97–103.
6. Kim S.K., Lim H.K., Ryu J., et al. // Korean J. of Radiol. – 2004 – № 5(4). – P. 240–249.

© Коллектив авторов, 2006