

ПРИМЕНЕНИЕ КРИОХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА В НЕЙРОХИРУРГИИ

С.А. Васильев², С.Б. Песня-Прасолов¹

¹ Российский Научный Центр Хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

² Кафедра нейрохирургии МГМСУ, Москва

Использование низких температур в медицине насчитывает многовековую историю. Совершенствование медицинской техники привело к расширению области применения криохирургии: онкологии, дерматологии, гастроэнтерологии, оториноларингологии, офтальмологии, пульмонологии, урологии, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, гинекологии, маммологии. Целью криохирургии является криодеструкция клеток в заданном объеме замораживаемой патологической ткани, как на поверхности тела, так и в глубине органа без повреждения окружающих здоровых клеток. Интраоперационная сонография в режиме реального времени дает возможность разграничить опухоль и окружающую ткань и позволяет контролировать процесс криодеструкции. В 1974 г. образовано Международное общество криохирургии (International Society of Cryosurgery).

В криохирургии используют два основных вида аппаратов: криоапликаторы и криозонды. Проблему холодового воздействия на клетку следует рассматривать в двух разных диапазонах температур: выше точки замерзания тканевой жидкости и ниже этой точки. Надежность криодеструкции в значительной степени зависит не только от скорости охлаждения, но и от скорости последующего согревания. Потенциальные возможности криохирургии еще не достаточно оценены и изучены. Использование последних достижений диагностических методов и методов интраоперационного контроля зоны криодеструкции позволит улучшить результаты хирургии объемных образований головного мозга.

Ключевые слова: криохирургия, криодеструкция, нейрохирургия, сонография, криоапликатор, криозонд, клетка.

Low temperatures are used in medicine for long period. Modernization of medical devices and techniques lead to enlarging the cryosurgery application: oncology, dermatology, gastroenterology, otorhinolaryngology, ophthalmology, pulmonology, urology, maxillofacial surgery and gynecology, mammology. The aim of cryosurgery is to cells' cryodestruction in planned volume of freeze pathological tissue at the body surface as well as in depths of organ without damaging of surrounding normal cells. Intraoperative sonography in "real-time mode" allows demarcating tumor and surrounding tissue and controlling the cryodestruction process. International Society of Cryosurgery was organized in 1974.

Two main types of devices are used in cryosurgery: cryoapplicators and cryoprobes. Problem of cryoaction on by cell has been need to discuss according to two various temperature ranges: above and below freezing point of interstitial fluid. Safety of cryodestruction mostly depends not only from cool-down rate, but also from following heating rate. Potentialities of cryosurgery are not well-studied and well-estimated yet. The use of recent achievements in diagnostic methods and methods of intraoperative control of cryodestruction zone will allow improving the surgical outcomes of brain mass lesion treatment.

Key words: cryosurgery, cryodestruction, neurosurgery, sonography, cryoapplicator, cryoprobe, cell.

Криохирургия (греч. kryo (холод) + хирургия) — хирургические методы лечения холодом, применяемые в различных областях медицины (хирургия, нейрохирургия, онкология, офтальмология, дерматология и др.) [4, 26].

Использование низких температур в медицине насчитывает многовековую историю. Гиппократ подробно описывал лечебный эффект местного применения холода для остановки кровотечения из ран и при травматическом отеке [4].

Широко использовал охлаждение для лечения ран Н.И. Пирогов. «Холод, безусловно, назначается там, где к опухшей горячей и раздраженной ране присоединяется паренхиматозное (капиллярное) кровотечение», — писал выдающийся хирург [34].

Барон de Lagrey, французский армейский хирург в период войны 1812 г., заметил, что если раненые солдаты долго лежали в снегу, то можно было безболезненно производить ампутацию

поврежденных конечностей [70]. Спустя столетие, в годы Великой Отечественной войны, этот метод возрожден выдающимся отечественным хирургом С.С. Юдиным [34].

Впервые использование низких температур для разрушения ткани предложил James Arnott в 1845—1851 гг. в Англии, когда он создал криоапликатор, достигающий температуры $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, содержащий смесь льда и соли, для лечения рака молочной железы и шейки матки и получил положительные результаты: приостановление развития опухоли, уменьшение боли, кровотечения. Аналогичному лечению были подвергнуты пациенты с головной болью, межреберной невралгией, рожистым воспалением. За эти исследования он был награжден золотой медалью на Лондонской выставке в 1851 г. [37].

В 1899 г. А.С. White и в 1907 г. Whitehouse предложили применять сжиженный воздух ($t_{\text{кун}} -196\text{ }^{\circ}\text{C}$) для криохирургической деструкции опухоли ко-

¹ Россия, Москва, Абрикосовский пер.

² Россия, 117997, Москва, Делегатская ул., д. 20/1.

жи, а W.A. Pusey в 1907 г. использовал толстые штифты из твердой углекислоты ($t_{нагр} -80\text{ }^{\circ}\text{C}$) [30].

Американский хирург Т. Фау в 30-х гг. XX века предпринял попытки использовать холод для разрушения тканей, применив локальное охлаждение в нейрохирургии при черепно-мозговой травме и абсцессах мозга и получил заметное, хотя и временное, улучшение [70].

В дальнейшем применяли различные хладагенты: фреон-12 ($t_{кун} -29,8\text{ }^{\circ}\text{C}$), фреон-22 ($t_{кун} -40,8\text{ }^{\circ}\text{C}$), твердую углекислоту ($t_{нагр} -80\text{ }^{\circ}\text{C}$), закись азота ($t_{кун} -89\text{ }^{\circ}\text{C}$) и др. Испытания этих и других хладагентов показали, что для целей криохирургии наиболее подходит жидкий азот ($t_{кун} -195,8\text{ }^{\circ}\text{C}$), и криохирургический метод получил прогрессивное развитие [12, 30, 45].

На ценность и преимущества криодеструкции опухолей кожи впервые обратил внимание Louis Vogу в 1953 г. [39]. Он подчеркивал анестезирующие и коагулирующие свойства холода, его способность вызывать глубокую деструкцию опухолевой ткани.

Первую попытку применения криохирургического метода при глиальных опухолях (три наблюдения) осуществил в 1959 г. G.F. Rowbotham [61].

В 1960 г. французские оториноларингологи А. Lemariey и Н. Muler и польский офтальмолог Т. Krwawiez почти одновременно предлагают аппараты для криохирургии [4].

Впервые в 1961 г. нейрохирург I.S. Соорег применил криозонд (до этого использовалась аппликация на пораженную область) [42]. Им был создан специальный криохирургический аппарат, в основе которого лежала циркулирующая жидкого азота, поступающего по цилиндрической канюле на конец рабочего криозонда-манипулятора и охлаждающего его до $-190 \dots -196\text{ }^{\circ}\text{C}$. Аппарат автоматически регулировал температуру (от $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Установка была снабжена набором от 6 до 12 зондов разного диаметра от 2,2 до 10,5 мм и использовалась для разрушения опухолей мозга, а также подкорковых ядер при заблуждениях стриопаллидарной системы [42].

Дальнейшее совершенствование техники привело к расширению области применения криохирургии: онкологии, дерматологии, гастроэнтерологии, оториноларингологии, офтальмологии, пульмонологии, урологии, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, гинекологии, маммологии [1, 2, 7, 8, 11, 15, 16, 21, 23–25, 29, 36, 46, 54, 55].

В СССР основоположником применения отрицательных температур в нейрохирургии был выдающийся нейрохирург Э.И. Кандель. Совместно с акад. А.И. Шальниковым была создана целая серия оригинальных криохирургических устройств и аппаратов для практического применения. Основная часть прибора — тонкая металлическая трубка (канюля) с резервуаром, в который заливают жидкий азот. Пользуясь стереотаксическим методом, канюлю вводят в заданную структуру мозга. Другая модель этого прибора, разработанная в 1970 г., позволяла замораживать значительные объемы опухолевой ткани (до 50–55 мм в диаметре) [12].

Применение криометода в стереотаксической нейрохирургии началось с разрушения отдельных

участков мозга при паркинсонизме, торсионной дистонии, атетозе, спастической кривошеи и других различных гиперкинезах, эпилепсии, болевых синдромов, деструкции опухолей головного мозга и сосудистых мальформаций [14, 19, 22, 69, 70]. Холодовое воздействие кроме разрушающего эффекта отличалось обезболивающим действием и при минимальной общей реакции организма позволяло с наименьшей травмой удалять из труднодоступных участков патологические очаги [38].

В 70-х гг. XX века проводились исследования по вопросам криохирургии на базе Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова. Они нашли отображение в работах О.О. Лапоногова (1970), А.А. Стекольщика (1974), Ю.П. Зозули (1977), В.И. Сипитого (1986) [9, 60].

Обнадеживающие результаты были получены при холодовой деструкции опухолей гипофиза в 1964 г. R.W. Rand [59]. В.В. Переседов (1995) использовал трансназальную стереотаксическую криогайфэктомию в лечении акромегалии у 70 пациентов [52].

F.F. Nally (1984 г.) приводит данные о лечении невралгии тройничного нерва методом замораживания периферических ветвей у 42 больных начиная с 1978 г. [54], а уже в 1986 г. отмечает преимущества криохирургических процедур, которые недоступны другим методикам [71].

Предложен способ лечения тяжелых форм невралгии тройничного нерва путем криодеструкции (крионейротомии) чувствительного корешка тройничного нерва с помощью специально разработанного криохирургического прибора с криозондом диаметром 1,2 мм, позволяющего производить пункционный доступ в меккелеву полость через овальное отверстие и создавать очаги криодеструкции диаметром от 2 до 4 мм [18, 33].

По данным ряда авторов, возможности УЗИ контроля скорости продвижения фронта замораживания при криооперации привели к всплеску (в конце 90-х гг. XX века) интереса к криохирургии [9, 40, 62, 63]. Разработки новых криоприборов [40, 58, 64] и методик интраоперационного контроля за криовоздействием [50, 53, 56] позволяют эффективно удалять опухоли головного и спинного мозга, орбиты, предотвращать кровопотерю при удалении богато васкуляризированных опухолей, а также опухолей, вовлекающих верхний сагиттальный синус или локализующихся в парасагиттальной области [43, 51, 64]. В 1995 г. разработан метод селективной, стереотаксической, трансназально-трансфеноидальной криодеструкции гипофиза с применением эндоскопии [28, 52]. Интраоперационная сонография в режиме реального времени дает возможность разграничить опухоль и окружающую ткань с точностью до миллиметра и поэтому позволяет контролировать процесс криодеструкции, что ранее выполнялось без визуального контроля [38, 68]. Прогресс в нейросонографии и нейронавигации, использование доплерографии и совершенствование криоинструментов становится востребованным в хирургии внутричерепных опухолей [20, 40, 51, 53, 63].

G.R. Pease, и соавт. (1995 г.) предложили использовать магнитно-резонансный контроль за продвижением ледяного фронта [56]. J. Taske, и соавт. в 1999 г. сообщили о проведенных экспериментах по криодеструкции вещества головного мозга под МР-контролем [67], а в 2001 г. о создании специального стеклянного криозонда, работающего на жидком азоте, для проведения деструкции вещества головного мозга под непосредственным МР-контролем в течение всей процедуры [66]. В последнее время появились работы по использованию метода электрической импедансо-томографии с целью контроля за выполнением криодеструкции новообразований головного мозга [47, 65, 72].

W. Pradel и соавт. (2002 г.) описывают новый криозонд для локального воздействия на черепно-мозговые и периферические нервы [57].

Стереотаксическая криодеструкция опухолей мозга в 60–70-х гг. прошлого столетия проводилась малоинформативным для опухолей интраскопическим методом — это приводило к низкой точности наведения на мишень и повреждениям функционально важных структур мозга [10, 20]. Несовершенство криоприборов и отсутствие реальной возможности контролировать процесс замораживания и оттаивания опухолевой ткани, варьировать разными температурными режимами, четко прогнозировать диаметр очага криодеструкции привели к тому, что многие врачи отдали приоритет более понятным хирургическим резекциям [43].

В 1974 г. образовано Международное общество криохирургии (International Society of Cryosurgery). Ежегодно проводятся конгрессы по криохирургии в различных странах мира. В октябре 2009 г. в Санкт-Петербурге планировалось провести XV Всемирный конгресс по криохирургии под эгидой Международного общества криохирургии.

Целью криохирургии является *криодеструкция* клеток в заданном объеме замораживаемой патологической ткани как на поверхности тела, так и в глубине органа без повреждения окружающих здоровых клеток [27, 41].

В криохирургии используют два основных вида аппаратов: криоапликаторы и криозонды, а в терапии используется метод криоорошения. Криоапликаторы предназначены для деструкции крупных массивов биологической ткани, так как находятся в контакте с поверхностью замораживаемого объекта и обладают крупными размерами. Поэтому криоапликаторы получили широкое распространение в дерматологии, маммологии, гастроэнтерологии и хирургии печени [3]. Криозонды используются для воздействия в глубине ткани или органа на патологический очаг малого размера, когда необходимо щадящее отношение к окружающим тканям [68].

Механизм действия холода на клетку

Проблему холодового воздействия на клетку следует рассматривать в двух разных диапазонах температур: выше точки замерзания тканевой жидкости и ниже этой точки [31].

В первом случае речь идет о физиологическом ответе клетки на понижение температуры окружающей среды, а во втором — о повреждениях клеточных структур за счет образования кристаллов льда. В разных типах клеток при понижении температуры резко (в несколько десятков раз) ускоряется синтез так называемых белков холодового шока, которые обеспечивают адаптацию клеток к новым температурным условиям. В процессе этой адаптации многие клеточные процессы, в том числе транскрипция и трансляция, которые практически останавливаются при холодном шоке, возобновляются, и клетка начинает нормально функционировать в новых условиях. Большая часть данных о семействе белков холодового шока была получена при исследовании бактерий, но недавно они были найдены и у человека (белок $\gamma B-1$). Пространственная структура этого белка сходна с пространственной структурой белков холодового шока бактерий. Белки холодового шока выполняют в клетке многочисленные функции и имеют ряд уникальных свойств. В частности, они обладают радиопротекторным действием и, что очень важно, способны предотвращать онкогенную трансформацию клеток. Кроме того, было установлено, что существует прямая корреляция между присутствием $\gamma B-1$ в ядре и множественной лекарственной устойчивостью клеток рака молочной железы, что указывает на возможность использования этого белка в качестве маркера такой устойчивости.

Ниже точки замерзания главную опасность для клетки представляет образование кристаллов льда как снаружи, так и — особенно — внутри клетки. Опасность для клетки представляет не только само по себе образование кристаллов, но имеет значение их форма и размеры. В свою очередь, образование кристаллов приводит к увеличению концентрации ионов и других компонентов в незакристаллизованной воде, которое вызывает повреждение клетки за счет осмотических явлений, а также изменения pH . Большое влияние на степень повреждения клетки оказывает скорость охлаждения. Для конкретного объекта существует оптимальная скорость замораживания, при которой повреждения клетки минимальны. При мгновенном замораживании происходит стеклование и осмотические повреждения отсутствуют. Важен также режим оттаивания, так как при прохождении интервала температуры $-50 \dots -150 \text{ }^\circ\text{C}$ может происходить рекристаллизация с укрупнением уже существовавших кристаллов. Кристаллизация в этом интервале температур может идти также при размораживании стекловидного состояния. В большой степени указанные повреждения могут быть уменьшены за счет использования синтетических криопротекторов (глицерин, ДМСО, этиленгликоль и др.) и природных антифризов (гликопротеинов рыб, водорастворимых липидов морских беспозвоночных) [31].

В 1974 г. Э.И. Кандель описывал следующие процессы, происходящие в клетке при криодеструкции: 1 — значительная дегидратация

клеток в процессе образования льда экстра- и интрацеллюлярно, что ведет к резкому увеличению электролитов в клетке; 2 — механическое повреждение клеточных мембран кристаллами льда и сдавление клеточных тел этими кристаллами; 3 — денатурация фосфолипидов в клеточных мембранах; 4 — прекращение подвижности протоплазмы (термальный шок); 5 — прекращение кровообращения в замороженной ткани, ведущее к образованию очага ишемического некроза [12].

В период охлаждения ткани происходит резкое повышение осмотического давления внутриклеточной жидкости за счет гипергликемии и выхода в межклеточное пространство молекул свободной H_2O (процесс дегидратации), изменения pH и концентрации электролитов вне и внутри клетки. Такие сдвиги снижают температуру замерзания внутриклеточной среды, однако делают невозможным нормальный метаболизм и выполнение клеткой гистотипических функций, что в итоге приводит к ее гибели [10, 44].

Снижение температуры в пределах $-5 \dots -10 \text{ }^\circ\text{C}$ приводит к началу кристаллообразования во внеклеточном пространстве, а при снижении температуры до $-15 \dots -20 \text{ }^\circ\text{C}$ и ниже начинается образование льда внутри клеток, что усиливает гибель биологических тканей [20, 44]. Важно отметить, что масса образованного льда занимает объем на 10% больший, чем объем воды, из которой образуется лед. Максимально повреждающий эффект достигается при охлаждении тканей до $-50 \text{ }^\circ\text{C}$, а последующее снижение температуры не увеличивает летальности клеток [44]. При этом интенсивность деструкции клеток в очаге замораживания зависит не только от минимальной температуры в очаге, но и от скорости охлаждения ткани [38, 48]. Оптимальным является относительно быстрое замораживание с темпом $40\text{--}50 \text{ }^\circ\text{C}$ в минуту. Эффективность криодеструкции клетки высока, если она не успевает вытеснить через мембраны внутриклеточную воду в процессе охлаждения перед замораживанием. В этом случае осуществляется практически одновременное замораживание и разрушение клеток [62]. Разрушаются и капиллярные сосуды при замораживании крови в них.

Более медленное замораживание ($3\text{--}5 \text{ }^\circ\text{C}$ в минуту) нецелесообразно, так как не дает внутриклеточного ледообразования. Не рационально использование и сверхбыстрого замораживания (быстрее $100 \text{ }^\circ\text{C}$ в минуту), поскольку образующийся при этом аморфный лед не обладает повреждающим действием на компоненты клетки [20, 31].

Надежность криодеструкции в значительной степени зависит не только от скорости охлаждения, но и от скорости последующего согревания, поскольку повреждающее действие низких температур возникает как в процессе превращения клеток в лед, так и во время их оттаивания до нормальной температуры [31, 48]. Деструкция клеток во время оттаивания происходит не менее интенсивно, чем при замораживании, так как

при оттаивании возникает перекристаллизация льда, что усугубляет деструктивное воздействие на живые клетки [31, 44]. При медленном согревании интрацеллюлярные кристаллы льда еще некоторое время продолжают расти и тем самым грубее повреждают внутриклеточные образования [38]. Оттаивание со скоростью $10\text{--}12 \text{ }^\circ\text{C}$ в минуту обеспечивает наиболее надежную деструкцию клеток. В результате повышения температуры особенно сильно проявляется губительное действие на клетки высокой концентрации электролитов. Если оттаивание происходит медленно, то интрацеллюлярные кристаллы льда продолжают расти и, достигнув больших размеров, повреждают внутриклеточные структуры. При очень быстром согревании таяние кристаллов происходит раньше и поэтому выживаемость клеток может увеличиваться. Таким образом, процесс оттаивания не менее важен для деструкции, чем само замораживание [44]. При полном оттаивании ранее замороженных тканей происходит частичное или полное восстановление кровотока и увеличение просвета сосудов. В условиях полного разрушения эндотелия и множественных механических разрывов стенок капилляров происходит внутрисосудистый стаз крови, агрегация форменных элементов и тромбообразование. Необратимый тромбоз микроциркуляторного русла обуславливает нарушение процессов обмена в ткани и последующее углубление деструктивных изменений [35]. Следовательно, некротизация ткани в зоне замораживания после полного отогрева зависит также и от развития ишемии, связанной с изменением проницаемости и кровообращения в капиллярных сосудах [27]. Мелкие сосуды в очаге деструкции полностью тромбируются, при гистологическом исследовании обнаруживаются грубые деструктивные изменения, в то время как сосуды большого диаметра после замораживания остаются интактными, и в них восстанавливается нормальное кровообращение, а разрушенный эндотелий быстро регенерирует. Это позволяет выполнять криодеструкцию неоперабельных опухолей, вросших в крупные сосуды [6, 26].

Гистологические исследования показали, что соединительнотканная и эластическая структура органа после криодеструкции сохраняется. Если не произошло «ледяного перелома», то после оттаивания тканей соединительнотканная основа предотвращает развитие перфорации стенки органа или крупного кровеносного сосуда. Сохранившаяся эластическая структура служит каркасом, из которого постепенно вымываются разрушенные клеточные элементы, а на их место фиксируются клетки молодой соединительной ткани, которые по мере пролиферации образуют рыхлый соединительнотканнный рубец.

В паренхиматозных органах регенерация ограничивается формированием рыхлых соединительнотканнных рубцов.

Повторное замораживание того же участка ткани увеличивает уверенность в деструкции, и для усиления криовоздействия применяют повторные циклы замораживания [44]. При этом удает-

ся получить в охлажденной ткани более низкие температуры, чем при первом замораживании. Это явление объясняется не только разрушением клеточных мембран и термоизоляционных структур. Следует учитывать также, что живая ткань, подвергнутая замораживанию и оттаиванию, увеличивает свою теплопроводность на 10–20%. При повторных циклах замораживания-оттаивания теплопроводность продолжает повышаться [35, 70].

Эффективность повторной криодеструкции в значительной мере зависит от времени, прошедшего между циклами замораживания-оттаивания [48]. Чем короче это время, тем больше создается условий для усиления процесса деструкции под влиянием повторного криовоздействия. Всасываясь, продукты распада оказывают стимулирующее воздействие на иммунную систему по типу тканевой терапии и аутовакцинации [3, 49].

Параметры использования различных криометодов (по В.В. Будрику) табл. 1.:

1) метод **криоконсервации** обеспечивает сохранность функций и свойств биоткани после процессов охлаждения со скоростью 15 °С/мин от комнатной температуры 20 до 5 °С (которая обусловлена закономерностью осуществления реакции клеток *in vivo* на охлаждение) и затем замораживания и длительного криохранения;

2) при охлаждении поверхности биоткани размерами больше 30 см² в методах **криотерапии** (включая **гипотермию**) и в методах **криохирургии** в охлажденном пограничном слое ткани перед движущимся фронтом замораживания происходит остановка кровотока в капиллярных сосудах диаметром до 3 мм в результате осуществления терморегуляции. Спазм гладкомышечного каркаса артериальных сосудов в зоне пограничного охлажденного слоя ткани наступает при временном «выключении» холодовых рецепторов, когда их изотермы достигают 12 ± 2 °С. При отогреве данного слоя ткани все процессы в нем восстанавливаются;

3) локальное снижение температуры мозговой ткани до температуры 5 °С позволяет приостановить жизнедеятельность нейронов;

4) метод **криохирургии** позволяет осуществить криодеструкцию биоткани при ее замораживании в заданном объеме патологического очага как на поверхности тела, так и в глубине органа без повреждения окружающих здоровых тканей. Криодеструкция клеток прекращается, когда скорость продвижения фронта замораживания становится меньше критической величины, равной 0,5 мм/мин. Причем критический период криовоздействия увеличивается с ростом мощности охлаждения криоинструмента и может достигать, например, 10 минут при значении плотности теплоотода в процессе криовоздействия на уровне 15 Вт/см²;

5) наличие крупного кровеносного сосуда в заданном объеме криодеструкции ткани незначительно влияет на процесс замораживания из-за низкой теплопроводности стенки сосуда;

6) костная ткань малотеплопроводна. Она не мешает продвижению фронта замораживания при продольном расположении к источнику холода, но преграждает его продвижение в случае поперечного расположения к источнику холода.

Звенья патогенеза крионекроза:

- деполимеризация трехмерной сети белков цитоскелета клетки, поскольку от их состояния и свойств зависят такие важные клеточные параметры, как форма, барьерные и структурные свойства плазматических и внутренних мембран, транспорт ионов и метаболитов, энергообеспечение и синтетические процессы;
- значительная дегидратация клеток в процессе образования льда экстра- и интрацеллюлярно, ведущая к резкому повышению летальной концентрации электролитов вне- и внутри клеток, а также изменению структурного состояния белков цитоскелета;
- механическое повреждение клеточных мембран кристаллами льда, а также сдавление этими кристаллами внутриклеточных структур;
- нарушение клеточного метаболизма, накопление токсических продуктов в летальных концентрациях;

Таблица 1 / Table 1

Методы криовоздействия (по В.В. Будрику) /

(25...35) °С		Нормальные условия для жизнедеятельности клеток		
Характерные температуры биоткани при криометодах		Методы криоконсервации биоткани в растворе защитно-питательной среды	Методы криохирургии с криодеструкцией патологической биоткани	Методы криотерапии
12 ± 2 °С	-----	Охлаждение со скоростью (1...5) °С/мин	Охлаждение со скоростью больше 5 °С/мин	Охлаждение поверхностного слоя органа разной локализации
		Приостановка жизнедеятельности клетки	Выключение болевых, затем холодовых рецепторов и образование спазма капиллярных сосудов	
-2 °С	----- 5 °С 0 °С ----- -50 °С и ниже	Возможна технологическая выдержка		
		Замораживание биоткани (совместно с защитно-питательной средой)	Замораживание биоткани с криодеструкцией клеток и капиллярных сосудов	

- ишемическая гипоксия из-за нарушения тканевого кровообращения в результате слайдирования и тромбообразования;
- иммунологическая реакция вследствие формирования антител к замороженной ткани [27, 31, 49].

Основные факторы успеха криогенной деструкции:

1) скорость охлаждения ткани (оптимальная скорость охлаждения составляет 10—60 °С в минуту);

2) минимальная температура в очаге (максимальный повреждающий эффект наступает при снижении температуры до -50 °С);

3) длительность экспозиции данной температуры (чем больше время экспозиции, тем более выражена деструкция в тканях);

4) скорость оттаивания (чем медленнее происходит оттаивание, тем эффективнее криодеструкция);

5) количество циклов замораживания-оттаивания (чем больше циклов и чем меньше временной интервал между ними, тем полнее разрушение клеток) [27, 31, 44, 48].

Криохирургический метод обладает следующими преимуществами по сравнению с другими методами воздействия на ткани:

- позволяет полностью разрушить заданный объем ткани как на поверхности тела, так и в глубине органа;
- очаг криодеструкции четко отграничен от окружающих тканей и обладает «биологической инертностью», вызывая лишь минимальную перифокальную реакцию;
- снижение температуры ткани, в первую очередь мозговой, позволяет создать временную обратимую блокаду нервной проводимости;
- гемостатический эффект метода заключается в возможности бескровно производить разрезы в зоне замораживания и обеспечивает сохранность крупных кровеносных сосудов;
- метод абластичен, так как предупреждает диссеминацию злокачественных клеток;
- возможна иммунная реакция организма против выживших или рецидивных злокачественных клеток;
- метод можно сочетать с лучевой или химиотерапией и обычными хирургическими воздействиями;
- криодеструкция не вызывает грубых рубцовых процессов в очаге;
- возможно проведение многократных повторных циклов воздействия, так как не обладает кумулятивным эффектом и не приводит к торможению кровообращения;
- криохирургический метод безопасен, прост в исполнении и обладает большим диапазоном объемов воздействия;
- незаменим при труднодоступных или распространенных опухолях, особенно у больных преклонного возраста и при наличии сопутствующих заболеваний.

Оценка положительных качеств криодеструкции предопределяет расширение использования этой методики в дальнейшем [13, 17, 32, 49].

Однако, несмотря на то что в России метод криодеструкции изначально разрабатывался для целей нейрохирургии, в настоящее время в этой области медицины он применяется очень ограниченно [20]. Отечественные хирурги применяют маломощные криоинструменты, разработанные еще в 60—70-х гг. прошлого столетия, и осуществляют плохо контролируемое криовоздействие на ткань. В результате в замороженной ткани наблюдаются области неразрушенных клеток [5].

Чтобы успешно применять метод криохирургии, необходимо точно представлять, в чем заключается главный механизм разрушения клеток, как прогнозировать глубину зоны криодеструкции клеток при замораживании задаваемого объема ткани и что происходит с тканью, окружающей зону криовоздействия.

Анализ литературы показывает, что потенциальные возможности криохирургии еще недостаточно оценены и изучены. Необходимо более глубокое комплексное экспериментальное и клиническое изучение проблемы, на новом техническом уровне с использованием последних достижений диагностических методов и методов интраоперационного контроля зоны криодеструкции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович Б.И. Исторический очерк криохирургии в России. Криохирургия в гепатологии // Достижения криомедицины. — СПб.: Наука, 2001. — С. 4—21.
2. Аничков А.Д., Поляков Ю.И. Патент Российской Федерации RU2197183. Способ лечения наркомании.
3. Ашраф Авад-Элькарим Фадль-Эльсид. Применение криодеструкции и криоассоциированных пептидов в комплексном лечении больных раком молочной железы // Автореф. дис. ... к.м.н. — Киев, 2006. — 130 с.
4. Большая медицинская энциклопедия: В 30 т. / Под ред. акад. Б.В. Петровского. — 3-е изд. — Т. 12. — М.: Советская Энциклопедия, 1980. — С. 7—15.
5. Будрик В.В. К вопросу о стандартизации методов криохирургии криотерапии // Мат. международной научно-практической конференции «Новое в практической медицинской криологии». — М., 2004. — С. 52—55.
6. Будрик В.В. Физические основы криометодов в медицине: учеб. пособие. — М.: Лика, 2007. — 136 с.
7. Васильев А.В. Криодеструкция опухолей челюстно-лицевой локализации и пути повышения ее эффективности // Автореф. дис. ... к.м.н. — Л., 1979.
8. Галай О.О., Бондаренко С.Г., Дуда О.Р. и др. Криогенный метод лечения новообразований головы и шеи различной локализации // Мат. конф. «Криохирургия, современные методы и инновационные технологии». — СПб., 2007.
9. Главацкий О.Я., Ромоданов С.А., Герасенко К.М., Хмельницкий Г.В. Криохирургия глиом головного мозга // Бюллетень УАН. — 1998. — № 5. — С. 144.
10. Зинкин А.Н., Зингилевская Н.Г., Мусельян Б.Б. // Криовоздействие в оториноларингологии: метод. рекомендации. — Краснодар, 1997.
11. Иванов А.Е., Сдвижков А.М., Борисов В.И. и соавт. Опыт криолечения предопухолевых заболеваний шейки матки // Сб. докладов первой общерос. научно-практ. конф. «Криомедицина. Современные методы». — М., 2007.
12. Кандель Э.И. Криохирургия. — М.: Медицина, 1974.
13. Кандель Э.И., Биезинь О.А. Криохирургия опухолей головного мозга // Вопросы нейрохирургии. — 1971. — № 1. — С. 3—9.
14. Кандель Э.И., Кукин А.В., Шальников А.И., Шик М.Л. Усовершенствование методики локального замораживания подкорковых структур при стереотаксических операциях на головном мозге // Вопросы нейрохирургии. — 1962. — № 4. — С. 51—54.

15. *Козлов В.А., Зеленцов И.В., Козлов И.В.* и соавт. Селективная проксимальная криовагоденервация перфоративной явзы двенадцатиперстной кишки // *Мат. международной научно-практ. конф. «Новое в практической медицинской криоологии»*. — М., 2004. — С. 13—14.
16. *Косенок В.К., Возлюбленный М.С., Пелепас Е.И.* и соавт. Методика криолимфодиссекции при раке легкого // *Сб. докладов первой общерос. научно-практ. конф. «Криомедицина. Современные методы»*. — М., 2007.
17. *Коченов В.И.* Криологическая профилактическая онкология: краткое учеб. и метод. пособие для врачей и студентов. — Нижний Новгород, 2003. — С. 91.
18. *Марков А.В., Полторацкий В.Г.* Крионейротомия чувствительного корешка тройничного нерва как операция выбора при тяжелых формах невралгии 5-й пары // *Мат. юбилейной всерос. научно-практ. конф. «Поленовские чтения»*. — СПб., 2006. — С. 285—286.
19. *Мартынов Б.В., Парфенов В.Е., Холявин А.И., Низковолос В.Б.* и др. Роль стереотаксической криотомии в лечении глиобластом // *Мат. IV съезда нейрохирургов России*. — М., 2006. — С. 195.
20. *Низковолос В.Б.* Биофизическое и медико-техническое обоснование локальных воздействий на ткани мозга для стереотаксической нейрохирургии // *Автореф. дис. ... док. тех. наук*. — СПб., 2007. — 37 с.
21. *Низковолос В.Б.* Реализация возможностей стереотаксических манипуляторов «Ореол» и «Низан» для решения клинических задач // *Мат. III съезда нейрохирургов России*. — СПб., 2002. — С. 472—473.
22. *Низковолос В.Б., Гурчин А.Ф. и др.* Стереотаксическое лечение опухолей мозга с применением криохирургии и позитронно-эмиссионной томографии // *Сб. докладов первой общерос. научно-практ. конф. «Криомедицина. Современные методы»*. — М., 2007.
23. *Парфенов В.Е., Мартынов Б.В., Холявин А.И., Низковолос В.Б.* Применение селективной локальной стереотаксической криодеструкции в комбинированном лечении глиальных новообразований // *Мат. юбилейной всерос. научно-практ. конф. «Поленовские чтения»*. — СПб., 2006. — С. 215.
24. *Патютко Ю.И., Подлужный Д.В., Сагайдак И.В., Котельников А.Г.* Место криохирургии в лечении опухолей печени и поджелудочной железы // *Сб. докладов первой общерос. научно-практ. конф. «Криомедицина. Современные методы»*. — М., 2007.
25. *Приходько С.Г., Еришов А.А.* Особенности наружного и внутреннего способов криодеструкции распространенных опухолей // *Тр. первой Приволжской конф. по медицинской криоологии под ред. д.м.н. В.И. Коченова «Медицинская криоология»*. — Вып. № 4. — Н. Новгород, 2003. — 280 с.
26. *Прохоров Г.Г.* Основы криохирургии (Обзор истории и современного состояния проблемы) // *Междунар. сб. науч. трудов под ред. д.м.н. В.И. Коченова «Медицинская криоология»*. — Вып. № 5. — Н. Новгород, 2004. — 408 с.
27. *Пустынский И.Н., Пачес А.И., Любаев В.Л.* и др. Влияние локального криогенного воздействия на биологическую ткань // *Междунар. сб. науч. трудов под ред. д.м.н. В.И. Коченова «Медицинская криоология»*. — Вып. № 6. — Н. Новгород, 2006. — 332 с.
28. *Сипитый В.И., Цыганков А.В.* Малоинвазивная криохирургия опухолей гипофиза // *Бюл. Украинской ассоциации нейрохирургов*. — Вып. 1(8). — 1999. — С. 44—46.
29. *Спиридонова Н.З.* Криохирургия в костной патологии челюстно-лицевой области // *Сб. докладов первой общерос. научно-практ. конф. «Криомедицина. Современные методы»*. — М., 2007.
30. *Федоров В.Д., Гуреева Х.Ф., Мейтур М.Б.* Современные возможности криохирургии (обзор литературы) // *Хирургия им. И.Н. Пирогова*. — 1973. — № 2. — С. 131—136.
31. *Фесенко Е.Е., Гахова Э.Н.* Действие холода на клетку // *Сб. докладов первой общерос. научно-практ. конф. «Криомедицина. Современные методы»*. — М., 2007.
32. *Цымбалюк В.И.* Криохирургия в нейрохирургии. — Киев, 2006.
33. *Цымбалюк В.И., Посохов Н.Ф., Сапон Н.А., Гуардо-Салинас Р., Першин В.А.* Криодеструкция чувствительного корешка в лечении тяжелых форм невралгии тройничного нерва // *Бюл. Украинской ассоциации нейрохирургов*. — 1997. — № 3.
34. *Шалимов С.А., Кейсевич Л.В., Литвиненко А.А. и др.* Криохирургические методы лечения неоперабельных опухолей органов брюшной полости. — Киев, 1998.
35. *Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Гераскин А.В., Михалева Л.М.* и др. Механизм первичного повреждения биологических тканей при криодеструкции // *Тр. первой Приволжской конф. по медицинской криоологии под ред. д.м.н. В.И. Коченова «Медицинская криоология»*. — Вып. № 4. — Н. Новгород, 2003. — 280 с.
36. *Школьник М.И., Прохоров Д.Г., Козлов А.А.* Применение криохирургической техники в выполнении органосохраняющих операций по поводу опухолей почки // *Тр. первой Приволжской конф. по медицинской криоологии под ред. д.м.н. В.И. Коченова «Медицинская криоология»*. — Вып. № 4. — Н. Новгород, 2003. — 280 с.
37. *Arnott J.* Practical illustrations of the remedial efficacy of a very low or anaesthetic temperature.
38. *Baust J., Gage A.A., Ma H., Zhang C.M.* Minimally invasive cryosurgery-technological advances // *Cryobiology*. — 1997; Jun. — Vol. 34(4). — P. 373—384.
39. *Bory L.* The biostatic and immunizing action of cryotherapy; cyto-cryolysis // *Therapie*. — 1953. — Vol. 8(3). — P. 219—223.
40. *Chang Z., Finkelstein J. J., Ma H., Baust J.* Development of a high-performance multiprobe cryosurgical device. // *Biomedical instrumentation & technology*. — 1994; Sep-Oct. — Vol. 28(5). — P. 383—390.
41. *Chua K.J., Chou S.K., Ho J.C.* An analytical study on the thermal effects of cryosurgery on selective cell destruction // *Journal of biomechanics (USA)*. — 2007. — Vol. 40(1). — P. 100—116.
42. *Cooper I.S., Lee A.S.* Cryostatic congelation: a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues // *The Journal of nervous and mental disease (USA)*. — 1961; Sep. — Vol. 133. — P. 259—263.
43. *Endo S., Nishijima M., Takaku A.* Cryosurgical retraction in the removal of intracranial vascular tumors—technical note // *Neurologia medico-chirurgica*. — 1993; Jan. — Vol. 33(1). — P. 44—45.
44. *Gage A. A., Baust J.* Mechanisms of tissue injury in cryosurgery // *Cryobiology*. — 1998; Nov. — Vol. 37(3). — P. 171—186.
45. *Gage A.A.* History of cryosurgery // *Seminars in surgical oncology*. — 1998; Mar. — Vol. 14(2). — P. 99—109.
46. *Gdal-On M., Gelfand Y.A.* Surgical outcome of transconjunctival cryosurgical extraction orbital cavernous hemangioma // *Ophthalmic surgery and lasers (United States)*. — 1998. — Dec; Vol. 29(12). — P. 969—973.
47. *Gergel A., Zlochiver S., Rosenfeld M., Abboud S.* Induced current bio-impedance technique for monitoring cryosurgery procedure in a two-dimensional head model using generalized coordinate systems // *IEEE transactions on bio-medical engineering*. — 2005; Jul. — Vol. 52(7). — P. 1361—1365.
48. *Gründer W., Goldammer A., Schober R., Vitzthum H.E.* Cryotherapy of the brain new methodologic approach // *Zeitschrift für medizinische Physik*. — 2003. — Vol. 13(3). — P. 203—207.
49. *Hotta N., Aoyama M., Inagaki M.* et al. Expression of glia maturation factor beta after cryogenic brain injury // *Brain Res Mol Brain Res*. — 2005; Jan 5. — Vol. 133(1). — P. 71—77.
50. *Klotz H.P., Flury R., Schönenberger A.* et al. Experimental cryosurgery of the liver under magnetic resonance guidance // *Comput. Aided. Surg. (England)*. — 1997. — Vol. 2(6). — P. 340—345.
51. *Maroon J.C., Onik G., Quigley M.R., Bailes J.E., Wilberger J.E., Kennerdell J.S.* Cryosurgery re-visited for the removal and destruction of brain, spinal and orbital tumours // *Neurological research*. — 1992; Sep. — Vol. 14(4). — P. 294—302.
52. *Metvolkina L., Peresedov V.* Transnasal stereotactic surgery of pituitary adenomas concomitant with acromegaly // *Stereotact Funct Neurosurg*. — 1995. — Vol. 65(1—4). — P. 184—186.
53. *Mogami T., Dohi M., Harada J.* A new image navigation system for MR-guided cryosurgery // *Magn Reson Med Sci. (Japan)*. — 2002; Dec. — Vol. 15(14). — P. 191—197.

54. *Nally F.F.* A 22-year study of paroxysmal trigeminal neuralgia in 211 patients with a 3-year appraisal of the role of cryotherapy // *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology (USA)*. — 1984; Jul. — Vol. 58(1). — P. 17–23.
55. *Papalkar D., Francis I.C., Stoodley M.* et al. Cavernous haemangioma in the orbital apex: stereotactic-guided transcranial cryoextraction // *Clinical & experimental ophthalmology (Australia)*. — 2005; Aug. — Vol. 33(4). — P. 421–423.
56. *Pease G.R., Wong S.T., Roos M.S., Rubinsky B.* MR image-guided control of cryosurgery // *J. Magn. Reson. Imaging. (USA)*. — 1995; Nov-Dec. — Vol. 5(6). — P. 753–760.
57. *Pradel W., Hlawitschka M., Eckelt U.* et al. Cryosurgical treatment of genuine trigeminal neuralgia // *The British journal of oral & maxillofacial surgery (Scotland)*. — 2002; Jun. — Vol. 40(3). — P. 244–247.
58. *Rabin Y., Julian T.B., Wolmark N.* A compact cryosurgical apparatus for minimally invasive procedures // *Biomed. Instrum. Technol. (USA)*. — 1997; May-Jun. — Vol. 31(3). — P. 251–258.
59. *Rand R.W.* Stereotactic transsphenoidal cryohypophysectomy // *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society (English)*. — 1964; Mar. — Vol. 29. — P. 40–48.
60. *Romodanov A.P., Sosulja J.A., Laponogov O.A., Trosch R.M.* Cryosurgical treatment of malignant tumors in the cerebral hemispheres // *Zentralblatt für Neurochirurgie*. — 1977. — Vol. 38(2). — P. 137–140.
61. *Rowbotham G.F., Haigh A.L., Leslie W.G.* Cooling cannula for use in the treatment of cerebral neoplasms // *Lancet*. — 1959. — Vol. 1. — P. 12–15.
62. *Rubinsky B.* Cryosurgery // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* — 2000. — Vol. 2. — P. 157–187.
63. *Ryoichi Nakamura, Kemal Tuncali* et al. Interventional Imaging // *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. — 2004. — MICCAI. — P. 542–550.
64. *Shu Q.S., Hu S.S., Xie A.F.* Advances in the design of special cryosurgical apparatus in China // *Cryobiology*. — 1986; Apr. — Vol. 23(2). — P. 184–193.
65. *Soleimani M., Dorn O., Lionheart W.R.* A narrow-band level set method applied to EIT in brain for cryosurgery monitoring // *IEEE Trans Biomed. Eng.* — 2006; Nov. — Vol. 53(11). — P. 2257–2264.
66. *Tacke J., Speetzen R., Adam G., Sellhaus B.* et al. Experimental MR imaging-guided interstitial cryotherapy of the brain // *American journal of neuroradiology (USA)*. — 2001; Mar. — Vol. 22(3). — P. 431–440.
67. *Tacke J., Speetzen R., Schorn R.* et al. Experimental MRI-controlled cryotherapy of the brain with almost real-time imaging by radial k-space scanning // *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin (Germany)*. — 1999; Feb. — Vol. 170(2). — P. 214–217.
68. *Tafra L., Smith S.J., Woodward J.E., Fernandez K.L., Sawyer K.T., Grenko R.T.* Pilot trial of cryoprobe-assisted breast-conserving surgery for small ultrasound-visible cancers // *Annals of surgical oncology (United States)*. — 2003; Nov. — Vol. 10(9). — P. 1018–1024.
69. *Tarnecki R., Mempel E., Kotodziejak A., Tarnecka D.* Cryopallidotomy in Parkinson disease. Effect on somatosensory potentials // *Neurologia i neurochirurgia polska*. — 2000; Mar-Apr. — Vol. 34(2). — P. 329–338.
70. *Wang H., Olivero W., Wang D., Lanzino G.* Cold as a therapeutic agent // *Acta neurochirurgica (Austria)*. — 2006; May. — Vol. 148(5). — P. 565–570; discussion 569–570.
71. *Zakrzewska J.M., Nally F.F., Flint S.R.* Cryotherapy in the management of paroxysmal trigeminal neuralgia. Four year follow up of 39 patients // *Journal of maxillofacial surgery (Germany)*. — 1986; Feb. — Vol. 14(1). — P. 5–7.
72. *Zlochiver S., Rosenfeld M., Abboud S.* Contactless bio-impedance monitoring technique for brain cryosurgery in a 3D head model // *Annals of biomedical engineering*. — 2005; May. — Vol. 33(5). — P. 616–625.