

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России)
Кафедра онкологии

Прохоров Г. Г., Раджабова З. А., Рогачев М. В.

Аппликационная криодеструкция опухолей кожи

*Учебно-методическое пособие
для обучающихся в системе высшего и дополнительного
профессионального образования*

Санкт-Петербург
2016

УДК 615.5-006:615.832.9(07)

ББК 55.6я7

Прохоров Г. Г., Раджабова З. А., Рогачев М. В. *Аппликационная криодеструкция опухолей кожи: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.* – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, 2016. – 32 с.

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор В. В. Семиглазов, заведующий кафедрой онкологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Учебно-методическое пособие используется на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся по теме «Криогенные технологии в онкологии». В нем освещаются основные вопросы истории, научного обоснования и методики выполнения криодеструкции поверхностных новообразований кожи.

Учебно-методическое пособие предназначено для обучающихся в системе высшего образования (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации).

Издано при поддержке **Фонда профилактики рака**



Утверждено
в качестве учебно-методического пособия
Ученым советом ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 1 от « 16 » февраля 2016 г.
©Прохоров Г. Г. Коллектив авторов, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Общая характеристика занятия.....	5
Цель занятия.....	5
Форма проведения занятия.....	5
План занятия.....	5
1. Краткая история вопроса, терминология.....	6
2. Научные основы метода.....	8
2.1. Биологическая термометрия.....	8
2.2. Физические механизмы криодеструкции.....	10
2.3. Биологические эффекты и патоморфология.....	14
3. Медицинские криогенные аппараты.....	16
4. Показания и противопоказания к выполнению криодеструкции.....	16
5. Обезболивание.....	17
6. Биопсия.....	17
7. Методика криодеструкции.....	18
8. Методы мониторинга.....	20
9. Послеоперационный период.....	22
10. Осложнения и их профилактика.....	23
11. Контроль усвоения.....	24
12. Подведение итогов занятия.....	24
Рекомендуемая литература.....	25
Иллюстрации.....	27

Введение

Выбор метода лечения определяется многими факторами. Один из существенных моментов – опыт врача, диапазон его клинических навыков, наличие необходимых лекарственных препаратов и оборудования.

Интересы больного могут быть учтены в полной мере, если этот выбор не ограничен какими-либо личностными или посторонними объективными причинами. В этом плане знания врача должны быть обширными, а умение – универсальным. В современных программах обучения высших медицинских учебных заведений предмет криомедицины не преподается. Если методы криотерапии все же рассматриваются в курсах физиотерапии, то знания о криохирургических операциях у врачей, как правило, отсутствуют. Публикации в научной литературе малодоступны по многим причинам, и они не всегда имеют ясные практические рекомендации. Поэтому криохирурги, криологи и другие специалисты, использующие криогенные методики лечения, познают этот раздел медицины в случайных обстоятельствах, на своих ошибках и жалобах пролеченных пациентов.

Похожим путем приобрели свой первоначальный опыт и авторы этого методического руководства. Последующее и несколько запоздалое знакомство с мировым опытом сформировало целостное представление о современном состоянии проблемы и возможностях криогенных технологий при лечении больных онкологическими заболеваниями.

Регулярные конгрессы Международного общества криохирургии, общение с коллегами на тематических конференциях, посещение зарубежных клиник и совместная работа в операционных с безусловными мировыми лидерами в этом направлении позволяют заполнить недостатки стандартизированного образования.

Современный уровень научных знаний криомедицины не позволяет ответить на все вопросы и решить главные проблемы онкологии, но он позволяет понять основные механизмы криогенного воздействия настолько, чтобы применять их в лечебной практике. Приобретение собственного опыта, избавленного от ошибок незнания, позволит врачам уверенно использовать криогенные технологии лечения в тех случаях, когда их преимущество перед другими способами лечения оказывается бесспорным.

Общая характеристика занятия по теме «Аппликационная криодеструкция опухолей кожи»

Изучение темы «Аппликационная криодеструкция опухолей кожи» проводится в рамках специальности «Онкология» на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся в системе высшего (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации).

Цель занятия

Изучить научные основы применения криогенной технологии в медицине, показания и противопоказания к применению крайне низкой температуры при лечении онкологических поражений кожи, ознакомиться в историей вопроса, современной аппаратурой и методикой ее применения, освоить основные элементы выполнения процедуры и правила ведения пациентов после выполнения аппликационной криодеструкции опухолей кожи.

Форма проведения занятия

Самостоятельная курация больных обучающимися с индивидуальной консультацией преподавателя; клинический разбор больных; участие в разработке плана лечения, выполнение криодеструкции совместно с преподавателем в лабораторных условиях и наиболее простых процедур при лечении больных в клинической практике.

План занятия

1. Краткая история вопроса, терминология.
2. Научные основы метода.
 - 2.1. *Биологическая термометрия.*
 - 2.2. *Физические механизмы криодеструкции.*
 - 2.3. *Биологические эффекты и патоморфология.*
3. Аппаратура.
4. Показания и противопоказания.
5. Обезболивание.
6. Биопсия.
7. Методика криодеструкции.
8. Методы мониторинга.
9. Послеоперационный период.
10. Осложнения и их профилактика.
11. Обсуждение вопросов для самоконтроля.
12. Подведение итогов занятия.

Рекомендуемая литература.

Иллюстрации.

1. Краткая история вопроса, терминология

Термин «криогеника» впервые появился в физике только в 1908 году вместе с получением голландским физиком О. Kamerlingh жидкого гелия. До этого времени в лабораторных условиях во Франции уже были получены в сжиженном виде кислород и азот (L. Cailletet, R. Pictet, 1887), в 1892 г. Д. Дьюар предложил для их хранения свой знаменитый термос, называемый в наше время сосудом Дьюара, а в 1896 году Карл фон Линде (K. Linde) уже собрал первую опытную машину для сжижения газов.

Вслед за открытиями физиков, опережая научные исследования, использовать криогенные жидкости начали врачи Америки и Европы. В 1899 году А. Campbell White применил жидкий воздух на ватке в дерматологии, в 1907 Whithous в Нью-Йорке уже использовал распыление жидкого азота при раке кожи, а в Чикаго дерматолог William Pusey прикладывал снег угольной кислоты к коже своих пациентов.

В России в 1909 г. на заседании Московского дерматологического общества врачи В. Н. Евдокимов и А. П. Савельев сообщили о своем опыте применения снега угольной кислоты для лечения кожных заболеваний, а годом позже Ф. Н. Гончар опубликовал в печати сообщение о возможности криотерапии с применением жидкого воздуха.

Вероятно, что все предшествовавшие этим годам случаи использования врачами холода для уменьшения страдания больных не могут относиться к криогенным способам лечения, поскольку температура хладагентов в то время не могла быть ниже уровня обычных морозов.

В 1938 году вышла книга М. А. Беридзе «К вопросу о применении криотерапии в дерматологии», в которой он очень подробно и образно описал методику, представил отдаленные результаты лечения. Это было первое серьезное клиническое исследование. Автор обратил внимание на то, что удаление новообразований на коже с помощью сухого льда не оставляет рубцов и дал рекомендации по правильному использованию криотерапии. Недоступность хладагентов для большинства практикующих врачей ограничивала криотерапию единичными наблюдениями, однако с этого времени метод получил основу для широкого распространения среди дерматологов.

После выхода обобщающего сборника по криохирургии Э. И. Канделя (1973) возможности лечения онкологических пациен-

тов возросли, появились более совершенные способы лечения. Период 70-х годов, когда криохирургия активно внедрялась во всех областях медицины без должного научного обоснования и клинического опыта, сменился сдержанным к ней отношением. Этот оттенок прослеживается и в настоящее время. Тем не менее, криогенные технологии эффективно используются в ведущих медицинских центрах в Москве, Санкт-Петербурге, Астрахани, Барнауле, Новгороде, Нижнем Новгороде и некоторых других городах.

Терминология

Криохирургия – область знаний и практика клинического применения крайне низкой температуры для разрушения патологической ткани.

Криодеструкция – процесс разрушения биологических тканей воздействием на них крайне низкой температурой.

Криоабляция – разрушение злокачественной опухоли методом криодеструкции.

Девитализация – разрушение жизнеспособных клеток в структуре органа или ткани, при котором сохраняется соединительнотканый и костный остов.

Аппликационная методика основана на контакте опухоли с металлическим инструментом, охлаждаемым до уровня крайне низкой температуры.

Струйная методика распыления хладагента на поверхность опухоли также может использоваться, но в ограниченных ситуациях.

Сочетанная методика подразумевает применение аппликаторов, открытой струи хладагента, а также тканых трансдуктеров теплопередачи в виде марлевых прокладок, тампонов и применения иных пористых материалов, впитывающих в себя и аккумулирующих жидкий хладагент, передавая в дальнейшем холодовой поток на кожу или иные ткани пациента.

Криофиксация – замораживание патологического участка с целью его последующего удаления.

Адгезия – плотное прилипание и фиксация аппликатора на влажной поверхности объекта

Криотерапия – область знаний и клинического применения низкой температуры при использовании орган-сберегающей тактики для лечения больных с различными заболеваниями.

Криотерапия может быть аппликационной и струйной, локаль-

ной и общей (аэрокриотерапия, используемая в физиотерапии).

Локальная криотерапия в свою очередь может быть деструктивной (многократное применение криодеструкции в режиме циторедукции или при мультифокальном росте опухоли), а также регенеративной, при которой охлаждение тканей не достигает уровня минус 70° С и имеет целью создание гипотермии, а также стимуляцию процесса регенерации.

2. Научные основы метода

Научные основы клинического применения криогенных методов опираются на убедительные лабораторные и экспериментальные данные.

Систематическими исследованиями показаны закономерности распределения изотерм вокруг криозондов в сложных биологических средах. Рассчитаны математические модели тепловых процессов для прогнозирования объема криодеструкции, созданы программы управления криодеструкцией, которые прошли практическую проверку прямой термометрией во время операций.

2.1. Биологическая термометрия

Фундаментальные основы термофизики криохирургических операций заложены в работах А. И. Жмакина (2012), А. М. Гранова с соавт. (2001), В. Rubinski (1996), в которых рассмотрены результаты многочисленных экспериментов, выполнен математический анализ процессов криодеструкции, смоделированы варианты формирования ледяного фронта при различном расположении криозондов различной хладопроизводительности.

Теплоемкость и теплопроводность биологических тканей определяют специфику криогенных эффектов в живом организме. Известно, что наиболее высокими термоизолирующими свойствами обладают кожные покровы человека. Поверхностный слой омертвевших кератиноцитов образует на поверхности кожи защитную механическую и термоизоляционную оболочку. Работами О. Бохова (1999) показано, что удельная теплопроводность эпидермального слоя кожи имеет минимальные значения и может изменяться в зависимости от состояния пациента и условий среды. Жировая ткань также обладает хорошими теплоизоляционными свойствами, т. е. имеет низкую теплопроводность, но ее теплоемкость выше, чем у кожи. Высокой теплопроводностью обладают мышцы, и еще боль-

шей – кровь, лимфа, церебральная жидкость, злокачественные опухоли. Теплопроводность и теплоемкость костной ткани, центральной нервной системы – головного и спинного мозга, а также периферических нервов уступает в своих величинах опухолевой ткани. Вероятно, что в условиях воздействия на ткани человека крайне низкой температуры при достаточно длительной экспозиции все показатели теплофизических характеристик различных тканей оказываются несущественными в своих различиях.

Для выполнения криодеструкции анатомических образований сложной геометрической формы, а также удаленных от поверхности кожи нужно ясно представлять преимущественные направления распространения зон охлаждения с тем, чтобы подвергнуть максимально полному разрушению патологические ткани и сохранить окружающие их здоровые органы. Попытки создать криохирургические инструменты направленного действия оказываются неудачными в связи с тем, что как бы изящно не был изготовлен криоинструмент, температурные поля вокруг него распространяются не по анатомическим, а по термофизическим принципам – всегда радиально, формируя сферическую, шаровидную или эллипсоидную форму. Искажения ледяных сфер в живых тканях возможны, если в зоне относительно низкого температурного воздействия располагаются функционирующие крупные кровеносные сосуды, воздухоносные полости, ткани с более низкой или более высокой теплопроводностью. Тем не менее, следует исходить из того, что базовой формой крионекроза всегда будет служить округлый контур. Топографические особенности анатомических структур в зоне криохирургической операции приобретают практическое значение при использовании криоинструментов небольшого размера и с относительно низкой хладопроизводительностью.

Изотермы в ледяном шаре в идеально равномерной среде всегда располагаются концентрически. Если в зоне криодеструкции располагается источник тепла, изотермы в этой части ледяного фронта сближаются, градиент температуры при этом возрастает.

В практике нередко используются методы активного согревания здоровых тканей для защиты их от холодового поражения. При этом используются как внешние источники тепла (теплые аппликации, специальные полостные обогреватели), так и внутритканевые нагреватели. Особенный интерес представляет возможность использования высокочастотного электромагнитного поля. Помимо теплового

эффекта сверхвысокочастотное поле оказывает существенное воздействие на водно-электролитный баланс тканей. В частности работами проф. В. В. Шаfranова (1994-2016) показано, что основным эффектом СВЧ-облучения тканей непосредственно перед сеансом криодеструкции является высвобождение в них части связанной воды, что ускоряет процесс кристаллизации и этим повышает чувствительность тканей к последующей криодеструкции. Авторы активно использовали такую методику криосенсибилизации для криодеструкции доброкачественных опухолей, в частности – гемангиом и келоидных рубцов. Вместе с тем отмечено, что то же СВЧ-облучение криоконсервированных объектов, оказывая прямое влияние на молекулы воды, разрывает водородные связи диполей воды и этим препятствует рекристаллизации льда на этапе оттаивания, чем уменьшает криодеструктивный эффект криоконсервации.

Варианты расположения изотерм внутри криохирургического ледяного фронта зависят от размера аппликатора или криозонда, их числа и взаимного расположения. Этот вопрос подвергался самым тщательным экспериментальным исследованиям и математическому моделированию (Власова А. А., 2001; Гранов А. М. с соавт., 2001) В частности А. И. Жмакиным (2012) было установлено, что оптимальная теплопередача от криоинструментов к тканям достигается шахматобразным взаимным расположением инструментов.

2.2. Физические механизмы криодеструкции

В соответствии с температурными параметрами в зонах ледяной сферы изучена выживаемость злокачественных клеток при различной скорости охлаждения, разной экспозиции на каждом из достигаемых уровней, показана зависимость результата от скорости оттаивания при пассивном и активном отогревании криозондов, а также при повторении циклов замораживания-оттаивания. Механизмы криогенного повреждения клеток подробно описаны в специальных руководствах, дана сравнительная оценка криорезистентности клеток разной степени дифференцировки и различной гистологической принадлежности. При этом не выявлено ни одного вида злокачественных клеток, которые были бы устойчивы к криодеструкции или приобретали такую устойчивость на фоне лечения. Показаны субмикроскопические изменения в клетках, закономерности в развитии отека тканей, распространения тромбоза в микроциркуляторном русле, особенности морфологической перестройки тканей в процессе регенерации после криодеструк-

ции. Первоначальные повреждения кристаллами льда практически незаметны при обычной световой микроскопии, и даже при электронно-микроскопическом исследовании они представляются ничтожными. Разрушение структуры клеток начинается только через 8-12 часов после операции и первоначально формируется в зоне прямого цитодеструктивного действия холода, а затем – в зоне микроциркуляторных нарушений. Специальные исследования доказали сохранность микро-структуры клеток и тканей в ближайшие часы после завершения криодеструкции и возможность полноценной морфологической диагностики при исследовании материала, взятого в первые часы после криохирургических вмешательств.

Криогенное воздействие на живые клетки, как на всякие иные биологические объекты, пробуждает в них физические механизмы фазового перехода и кристаллизации жидких сред. Поскольку основной жизнедеятельности и главной составной частью живых организмов является вода, то первичным эффектом охлаждения тканей и последующим повреждающим фактором является формирование льда. Процесс кристаллизации воды – один из наиболее изученных вопросов физики. Известно, что в основе образования первичных конгломератов льда формируются устойчивые водородные связи, объединяющие диполи воды в октаэдры и более сложные кристаллические формы.

Аморфный лед имеет три взаимно переходящие формы: лед низкой плотности, лед высокой плотности и лед крайне высокой плотности.

Фазовый переход воды в кристаллическое состояние не происходит одномоментно и никогда не бывает полным. Свободные молекулы могут составлять до 10 % массы льда даже при крайне низкой температуре. Кроме того, в структуру кристаллов льда в случае формирования его внутри биологических объектов оказываются включенными молекулы белка. Важно, что при этом не происходит денатурации молекул белка, и они сохраняют свою первичную и вторичную структуру, определяющую антигенные свойства белкового соединения. Белки и все органические соединения также подвергаются низкотемпературной перестройке. Кристаллизация белков, находящихся в водной среде, сопровождается вовлечением в структуру белковых кристаллов большого количества молекул воды. В связи с этим по мере снижения температуры и начала формирования белковых кристаллов внеклеточная, а затем и внутриклеточная среда био-

логической ткани оказывается обезвоженной. Помимо того, что это сопровождается возрастанием осмотического давления внутри клеток, что в свою очередь приводит к нарушению трансмембранной диффузии и нарушению электролитного обмена, прежде всего за счет блокады транспорта кальция, начинается конформационная деформация молекул белка. Диполи воды, окружающие белковые молекулы и поддерживающие их третичную и четвертичную структуру, необходимую для участия в метаболических и репарационных процессах, отрываются от белков и уходят в структуру белковых и ледяных кристаллов. Вследствие этих процессов изменяется пространственная ориентация белковой цепи, обнажаются и активируются радикалы молекул, происходит формирование их аномальных соединений. В результате метаболическая функция белковой молекулы оказывается полностью блокированной. Помимо этого сами кристаллы, формирующиеся внутри клеток, создают стерические препятствия для внутриклеточных обменных процессов, окончательно разрушая механизмы жизнедеятельности. Первоначально небольшие кристаллы по мере изменения температуры в процессе непрерывного охлаждения сливаются между собой, формируя кристаллы большого размера, которые разрастаются хаотично в разных направлениях, создают эффекты внутритканевого механического напряжения, пучения льда и вызывают грубые разрушения макроанатомических структур: расколы тканей, разрывы кровеносных сосудов, секреторных протоков.

Температурное равновесие в зоне криодеструкции формируется медленно. Продолжительность этого процесса зависит с одной стороны от мощности криогенного воздействия и с другой – от интенсивности локального кровотока, и поэтому она не может быть четко определена для всех случаев криохирургических вмешательств. Физические и математические расчеты, выполненные на основании данных об энергетике биохимических процессов, показывают, что мощность метаболического «нагревателя» взрослого человека может достигать 150 Вт. Биологическая теплопродукция тканей и активное кровообращение противостоят хладогенной энергии криохирургических инструментов, и в конечном итоге дальнейшее распространение ледяного фронта останавливается. Внешним критерием наступления теплового равновесия служит прекращение дальнейшего продвижения ледяного фронта и стабилизация его границ при продолжающемся охлаждении криоинструмента. На практике констатация такого

состояния может служить свидетельством неадекватности лечебной тактики: поскольку равновесие формируется медленно, то ожидание его приводит лишь к удлинению процедуры и переохлаждению пациента. Чрезмерное охлаждение тела пациента приобретает клиническое значение с опасностью развития острой общей гипотермии. Криогенный гипотермический шок может развиваться при обширных и неадекватных по объему криохирургических операциях. Мощность криогенной аппаратуры и используемого инструмента должна быть достаточно высокой для того, чтобы полный охват всего объема ткани, подлежащей криодеструкции, происходил в течение максимально короткого времени. При этом криогенное воздействие должно быть управляемым, чтобы имелась возможность снизить его интенсивность для обеспечения нужной экспозиции при удержании оледенения в постоянном объеме.

Длительность удержания температуры на уровне деструктивных величин – важный показатель успешности криохирургической операции и известная гарантия отсутствия местного рецидива заболевания. Понимание физики и патологической биохимии процесса криодеструкции позволяет говорить о том, что длительность криогенного воздействия должна быть достаточной, но ее точные границы не могут быть указаны для всех клинических ситуаций. При этом следует учитывать то обстоятельство, что в совместных исследованиях с НИИ цитологии РАН установлено, что процент поврежденных клеток интенсивно возрастает по мере удлинения экспозиции в течение первых пяти минут, затем разница уменьшается, и экспозиция более 10 минут уже фактически не сказывается на конечном результате.

Не менее губительным для клеток и тканей оказывается процесс оттаивания. Отогревание оледеневших тканей может происходить за счет теплового воздействия со стороны тела пациента или со стороны теплого воздуха при криодеструкции кожных покровов по направлению от периферических поверхностей ледяной сферы к ее центру. Возможен и иной путь – активного отогрева со стороны инструмента, который быстро переводится в режим активного нагревания. Активный отогрев зоны крионекроза предпочтителен с точки зрения получения максимального деструктивного эффекта.

Первый эффект при оттаивании ледяной сферы проявляется усилением процесса механического разрушения и растрескивания ледяного фронта за счет возникающего градиента температуры. Одновременно ускоряются процессы рекристаллизации, при которых

активно сливаются между собой мелкие кристаллы льда, при этом увеличивается число крупных кристаллов, нарастают механические повреждения клеточных и макроанатомических структур. Так, во время криохирургических операций перевод аппарата в режим активного оттаивания сопровождается хорошо слышным треском со стороны зоны криодеструкции. По мере растворения кристаллов в клетках и тканях вновь возвращается в их структуру как ранее свободная, так и ранее связанная с белками вода. Однако водная структура биологической среды после оттаивания полностью не восстанавливается. Если до замораживания основная часть диполей воды была связана с белковыми молекулами, входила в состав коллоидных структур, ориентация молекул была организованной и пространственно ориентированной, то произошедшие необратимые изменения и дезинтеграция органических соединений делают столь же необратимой возможность полноценного восстановления физических свойств коллоидов. В результате диполи восстановленной воды, оказавшиеся «лишними», занимают уже больший, чем прежде объем, продолжая этим разрушение клеточных мембран и внутриклеточных органелл. В этот период при микроскопическом исследовании тканей заметно набухание внутриклеточной среды, разрыхление и разрывы клеточных мембран, что макроскопически проявляется развитием отека в зоне выполненной криодеструкции.

Повторный цикл замораживания сопровождается повторением всех патологических процессов в зоне криодеструкции. Поскольку однократное замораживание не вовлекает все диполи воды и органические молекулы в процесс кристаллизации, часть биологических структур остается неповрежденной и пребывает в состоянии криоконсервации. Повторение криовоздействия является необходимым элементом для более глубокого подавления жизнеспособности клеток патологической ткани. То же можно сказать и о необходимости повторения процедуры активного оттаивания зоны криодеструкции.

2.3. Биологические эффекты и патоморфология

Биологическая сущность криодеструкции отличается от всех иных способов девитализации опухолей. Механизм гибели клеток в зоне низкотемпературного воздействия определяется явлением апоптоза. Морфогенез регенерации кожи после криогенной деструкции отличается от обычного заживления ран после механических или высокотемпературных повреждений. Первичный крионекроз, как

известно, развивается в течение первых суток, но на четвертые сутки после операции отмечается второй пик активности и расширение некроза в тканях опухоли, окружающих зону криодеструкции. Изучение молекулярных механизмов показало активацию фактора p23, его связь с активным матриксом ядра клетки, последующей активацией апоптоза и некрозом клеток, находящихся вне зоны прямого криогенного воздействия. Данные свидетельствуют о том, что развитию некроза предшествует изменение экспрессии протеина Bcl-2, активация апоптоза и распространение некроза в зонах опухоли, не подвергавшихся прямому деструктивному действию охлаждения именно к четвертым суткам после криодеструкции.

Описанные факты ассоциируются с наблюдениями о регрессе отдаленных метастазов после криогенного разрушения первичной опухоли, в чем авторы усматривают иммунологические реакции. В клинических исследованиях закономерно регистрируется существенный выброс в кровеносное русло опухолевых антигенов после криодеструкции опухоли, поскольку антигенные свойства белковых соединений сохраняются после криогенной деструкции, что невозможно при их высокотемпературной денатурации. Экспериментальные исследования выявили в сыворотке обезьян после криохирургического лечения антитела, соответствующие антигенной структуре опухолей. Далее были обнаружены в сыворотке мышей, у которых привитая опухоль была разрушена криогенным методом, цитотоксические вещества – в отличие от тех животных, которые подвергались хирургической операции иссечения опухоли или были оставлены без всякого лечения. Последующие работы подтвердили, что цитотоксические факторы сыворотки не оказывают деструктивного действия на опухоли иной антигенной структуры, что, по мнению авторов, свидетельствует о специфичности криоиммунологических эффектов. Клинические наблюдения также подтверждают, что подобные реакции действительно носят системный характер. Исследования в этом направлении не прекращаются и приобретают все новые доказательства на молекулярном уровне.

Таким образом, очевидно, что в послеоперационном периоде в организме пациентов, подвергнутых криогенному лечению, происходят позитивные иммунологические сдвиги. При этом клинические результаты лечения также позитивны и сопоставимы с результатами общепризнанных методов, а сама процедура криоабляции – малотравматична.

3. Медицинские криогенные аппараты

При лечении пациентов могут быть использованы криогенные аппараты различной конструкции.

Струйное прямое воздействие хладагента на ткани пациента обеспечивают распылители типа «РА-1», «Криопэн» (Cryopen), «Крио-макс».

Аппликационные криодеструкторы – «Крио-иней», КРИО-01, КРИО-05, «Мороз».

Криодеструкторы с возможностью активного отогрева – «МКК», «Ингрия», «АКГЭА».

Сочетание распыления и аппликации обеспечивают приборы «Эрбэ».

Единственным мобильным и портативным вариантом, сочетающим в себе распыление, аппликацию, активный отогрев с возможностью контроля температурных параметров, являются аппараты серии «КРАСА».

«Система медицинская криотерапевтическая МКС» российского производства оснащена малоинвазивными игольчатыми криозондами диаметром 1,5 мм и может использоваться для выполнения криохирургических операций не только на покровных тканях, но и в труднодоступных участках тела, включая внутренние органы и центральную нервную систему.

Кроме названных приборов в различных лабораториях и учреждениях были сконструированы и использовались ранее в клинической работе иные модификации криогенных аппаратов. Однако не все они были представлены к государственной регистрации и поэтому не получили регистрационных документов Росздравнадзора, разрешающих их производство, продажу и применение.

4. Показания и противопоказания к выполнению криодеструкции

Выбор в пользу криогенной технологии определяется косметическими требованиями при локализации опухоли в сложных анатомических зонах области лица, у ослабленных пациентов, при тяжелой сопутствующей патологии, в случаях трудного закрытия раневого дефекта при хирургическом иссечении. При этом криодеструкция не противопоставлялась хирургическому лечению и фотодинамической терапии или радиочастотной абляции, которые также имели свои преимущества в иных клинических ситуациях.

Противопоказания к выполнению криогенной деструкции:

- прорастание опухоли в стенку полого органа;
- плотное прилежание опухоли к магистральной артерии;
- невозможность визуализации процессов и контроля криоабляции;
- клиническая необоснованность вмешательства.

5. Обезболивание

Стационарное лечение оказывается необходимым, если выполнение процедуры требует общего обезболивания. В иных случаях в амбулаторных условиях следует использовать проводниковую, регионарную или инфильтрационную анестезию. Следует помнить, что местное введение анестетика может вызвать расслоение опухоли и отрыв ее глубоких отделов от поверхности. Это сохранит фрагментированную глубокую часть опухоли неповрежденной и неизбежно приведет к местному рецидиву заболевания. Кроме того, местное введение раствора приводит к резкому повышению внутритканевого давления и вследствие этого – к диссеминации опухоли, что может иметь фатальные последствия для пациента. При подозрении на онкологический процесс в невусе допустим метод криофиксации без обезболивания. В случае поливалентной аллергии к анестетикам обезболивание можно не применять, при правильной психологической подготовке пациента больные переносят процедуру вполне удовлетворительно.

6. Биопсия

Забор материала для гистологического исследования обычно получают после анестезии или после первого цикла криодеструкции, если анестезия не проводилась. Известно, что даже повторный цикл криодеструкции не препятствует морфологической идентификации опухоли. Кроме того, полное удаление экзофитного компонента создает на поверхности кожи ровную площадку, обеспечивая оптимальный контакт тканей с аппликатором, а также создавая условия для послеоперационной лимфореи и снижения внутритканевого давления, тем самым уменьшая отек в зоне криовоздействия.

Необходимо соблюдать общие правила забора материала: из трех разных точек, с включением внешне неизменной ткани, без механического раздавливания ткани, при направлении в лабораторию патоморфологии с понятной маркировкой и указанием клинического диагноза, а также места забора материала.

7. Методика криодеструкции

Во время выполнения самой процедуры нужно учитывать следующие детали.

Пациент и персонал не должны вдыхать пары азота, так как в них отсутствует кислород. Поэтому же помещение должно иметь эффективную приточно-вытяжную вентиляцию.

При использовании криораспылителя капли азота не должны попадать на одежду пациента и на операционное белье, поскольку их смачивание жидким азотом приведет к глубокому отморожению кожи.

Положение пациента должно быть таким, чтобы капли азота не скапливались в естественных углублениях (глазницы, ушные раковины) и в зонах волосяного покрытия.

Следует также отметить, что такое преимущество криохирургии, как «бескровность», проявляется только при ее выполнении через неповрежденные кожные покровы. При эксцизионной биопсии врачу нужно быть готовым к локальной компрессии на фоне кровотечения, которое начнется сразу после оттаивания и прекратится только после полного отогревания тканей, лазерной или диатермической коагуляции.

Здесь еще раз уместно напомнить некоторые теоретические положения, изложенные выше и имеющие особое практическое значение.

Итак, молекулярным объектом криогенного воздействия является вода, содержащаяся в биологических тканях. В силу этого нет такой формы белковой жизни, которая могла бы устоять против процедуры криодеструкции, и гистологическая принадлежность опухоли не имеет существенного значения для определения самой возможности выполнения радикального разрушения первичного очага, если процедура выполняется адекватно. Однако нельзя исключить, что в зоне, которая подвергается криодеструкции, наряду с повреждением клеток может происходить их криоконсервация. Каждый цикл глубокого охлаждения в режиме деструкции разрушает 96 % от общего числа клеток. Следовательно, существует вероятность того, что даже при трехкратном повторении криогенного цикла отдельные клетки смогут восстановить свою способность к пролиферации и вызвать рецидив заболевания. Поэтому цитодеструктивный эффект охлаждения следует усиливать активным согреванием ледяного шара изнутри, со стороны криозондов и аппликаторов, чтобы дополнительно подвергнуть опухолевые клетки аноксии внутри ледяной оболочки в

условиях заблокированного кровоснабжения. Последующий тромбоз микроциркуляторного русла в зоне криодеструкции еще более снижает риск рецидива. Тем не менее, все эти факторы могут быть эффективны только при условии, что само криовоздействие достаточно по степени, скорости и своей продолжительности. Обеспечить эти параметры позволяет учет важных факторов.

Во-первых, необходимо обеспечить эффективную теплопередачу. Теплопроводность эпидермального покрова кожи имеет крайне низкие значения. Кроме того, жидкий азот, попадая на поверхность кожи из распылителя, при соприкосновении с теплой поверхностью мгновенно закипает, в результате этого феномена, известного, как пленочное кипение, между хладагентом и кожей пациента образуется газовая термоизолирующая прослойка.

Чтобы обеспечить достаточную теплопередачу хладагента к тканям возможно использование эффекта адгезии с применением аппликационных криодеструкторов. Однако в процессе охлаждения влага между аппликатором и опухолью, способствовавшая изначально хорошему контакту, переходит в кристаллическое состояние, соответствующее обычному снегу, который, как известно, является хорошим теплоизолирующим материалом, что препятствует дальнейшему охлаждению опухоли. Наконец, механическая деформация поверхности кожи вследствие пучения льда, образующегося в ее структуре, полностью разрушает контакт между аппликатором и поверхностью опухоли, что еще более ухудшает условия охлаждения. Если во время процедуры нарушилась адгезия аппликатора ранее достижения нужной экспозиции, этот этап операции следует считать несостоявшимся. Совершенно иная методика охлаждения применяется при криотерапевтических процедурах. Для того чтобы охлаждение не стало чрезмерным и не перешло границ деструктивного действия, необходимо избегать адгезии и осуществлять скользящее движение инструмента, избегая его примерзания. Для этого следует либо осушить поверхность кожи, либо смочить слизистую оболочку и аппликатор этиловым спиртом.

Вторым проблемным фактором является достаточная продолжительность холодового воздействия. Механизмы деструктивного действия низкой температуры хорошо изучены. Свободная внеклеточная вода кристаллизуется быстро. Диполи связанной воды входят в состав биологических структур, для разрушения которых требуется время, в течение которого за счет возрастающего градиента осмоти-

ческого давления молекулы воды вырываются из коллоидных и белковых соединений и только после этого кристаллизуется. И дело не только в молекулярных механизмах кристаллизации. Распространение ледяного фронта в глубину происходит медленно и особенно затруднено в зонах интенсивного кровообращения. Типичная ошибка и причина рецидивов в том, что быстрое оледенение поверхностных тканей дает повод врачу считать процесс криодеструкции завершенным. Однако для полного формирования ледяного фронта в глубоких зонах и для полной кристаллизации максимального объема изначально связанной воды нужно время. Поэтому после достижения уровня ниже минус 50° С экспозиция воздействия должна составлять не менее 5 минут.

Первые два цикла криодеструкции следует производить с активным оттаиванием. Завершать процедуру криодеструкции третьим циклом замораживания с помощью струйного распылителя азота, поскольку аппликационный способ оставляет на коже ясное очертание окружности инструмента, а методика орошения спреем всегда дает размытые, нечеткие края и сглаживает косметические потери.

После завершения охлаждения, как уже отмечено выше, необходимо быстрое согревание тканей со стороны криоинструмента. Это возможно, если криоаппарат имеет режим активного отогрева. После завершения оттаивания в тканях быстро формируется отек, поскольку разрушается осмотическое равновесие, диполи воды уже не могут восстановить своего прежнего компактного расположения, объем экстравазата и дезорганизованной воды оказывается большим, чем тот, который вода занимала в связанном состоянии. Вода остается в свободном состоянии, легко доступном для кристаллизации при повторном замораживании, и повторное охлаждение сопровождается более быстрым, чем ранее, формированием оледенения, размеры ледяной сферы также оказываются большими за счет повышения теплопроводности отечных тканей. Поэтому для повторной процедуры предпочтительнее использовать аппликатор с меньшей площадью.

8. Методы мониторинга

Третья проблема касается мониторинга и управления криодеструкцией.

Уже известно из сказанного ранее, что процесс распределения температурных изотерм в биологических средах изучен достаточно подробно, и он происходит в соответствии с законами теплофизики.

Экспериментальные исследования с точной термометрией внутри охлаждаемого объекта позволили создать математические модели и специальные программы, с помощью которых можно смоделировать весь процесс оледенения и определить локализацию изотерм внутри ледяной сферы, на этапе планирования операции. Достаточно при этом только знать размеры аппликатора и его температуру.

Термометрический и ультразвуковой способы контроля позволяют наблюдать за процессом формирования ледяного фронта в реальном времени. Измерение температуры тканей миниатюрными инъекционными термодарами – известный способ контроля процесса охлаждения. Однако даже несколько контрольных точек не дают полной информации о температуре во множестве других точек сложной анатомической зоны. Тем не менее, установка термодар в критических зонах вблизи крупных сосудов, у стенок полого органа, внутри костных полостей позволяет контролировать интенсивность охлаждения и избежать серьезных осложнений.

Ультразвуковой контроль на сегодня остается оптимальным способом, но и он не лишен недостатков. Применение конвексных датчиков связано с искажением формы и размеров ледяной сферы в сторону их увеличения за счет расходящейся акустической тени от поверхности льда. Линейные датчики лишены этих недостатков, но и они не позволяют визуализировать противоположный край ледяного фронта. Не всегда есть возможность такого перемещения датчика, при котором удастся непрерывно наблюдать все отделы ледяного эллипса.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография значительно облегчают диагностику распространенности опухоли и навигацию малоинвазивных пункционных кризондов, но не в реальном времени.

Следующим важным положением является достижение соответствия между объемами опухоли и ледяной сферы.

Известно, что видимая экзофитная часть опухоли не соответствует размерам ее эндофитной части, промораживание глубокой части опухоли всегда затруднено. Продвижение ледяного фронта от аппликатора происходит равномерно во все стороны от инструмента по окружности эллипса. При недостаточной мощности аппарата ледяная сфера распространяется больше по поверхности плоского аппликатора, создавая видимость обширного охлаждения, но при этом не проникает в глубокие отделы кожи, о чем уже сказано ранее. Да-

лее необходима поправка на то, что зона последующего крионекроза определится в своих границах к концу вторых суток в результате тромбоза сосудистого русла и будет меньше зоны видимого оледенения тканей.

Девитализирующая изотерма ледяной сферы минус 40° С, кнутри от которой происходит прямое разрушение клеток низкой температурой, охватывает только треть объема ледяной сферы. Поэтому мы всегда рекомендуем врачам, осваивающим методику криодеструкции и локальной криотерапии, начинать работу в прозрачных агар-агаровой, желатиновой и яичной белковой средах. Это позволяет получить ясное пространственное представление о форме ледяной сферы и ее размерах, а также об особенностях самого аппарата и различных аппликаторов.

Криодеструкция глубоко расположенных опухолей упрощается при использовании не кожных аппликационных инструментов, а инъекционных криозондов современных криотерапевтических систем, которые позволяют формировать ледяной фронт практически любой конфигурации и достигать труднодоступных участков опухолевой инвазии на глубине до 20 см без излишнего повреждения здоровых участков кожи.

9. Послеоперационный период

Информирование пациента об особенностях послеоперационного периода, правилах гигиенического ухода за раной и бытового поведения обеспечивает гладкое послеоперационное течение. Более всего пациентов пугает развивающийся отек мягких тканей лица, особенно в области глазницы, а также лимфорея. Сама по себе лимфорея с онкологических позиций – позитивный процесс, поскольку ток лимфы имеет центрифугальное направление.

Пациенту желательно указать, что отек не опасен, а истечение небольшого количества жидкости из зоны крионекроза является естественным механизмом очищения раны от разрушенных опухолевых клеток. Предварительное разъяснение о неизбежности и безопасности таких проявлений избавит врача от ненужных визитов. Желательно также до выполнения процедуры обсудить с пациентом возможные косметические потери.

При прогнозировании результатов лечения может быть полезной оценка площади поражения. Так если зона изменений менее 1 см² – после эпителизации на коже останется небольшое частично депиг-

ментированное пятно, косметические потери при этом минимальны. При размере первичной опухоли в диаметре более 1 см зона восстановившегося кожного покрова всегда остается депигментированной, полноценного восстановления кожи не происходит, участок кожи имеет малозаметное западение контура.

При площади поражения более 5 см², а также в тех случаях, когда послеоперационный период осложняется инфекционным процессом, у больных происходит образование деформирующих белесоватых звездчатых рубцов.

Криодеструкция обширных опухолей кожи волосистой части головы, носцеvidного отростка и спинки носа приводит к обнажению костей и требует в дальнейшем выполнения реконструктивных операций с перемещением лоскутов мягких тканей.

После криодеструкции распространенных опухолей ушной раковины возможно формирование в ней сквозных дефектов.

В особенно сложных случаях лечения базальноклеточного рака области лица криодеструкция может выполняться в несколько этапов.

При инфицировании зоны крионекроза необходимо выполнение вторичной хирургической обработки раны с некрэктомией. В силу этого пациенты с местно распространенным процессом изначально должны быть готовы к многоэтапному лечению.

10. Осложнения и их профилактика

Криодеструкция не имеет специфических осложнений. За многолетнюю практику нам не пришлось ни разу наблюдать случаи «холодовой аллергии». Инфицирование зоны крионекроза возможно. Однако следует различать закономерную контаминацию раны микрофлорой, при которой процесс заживления раны вторичным натяжением или под коркой протекает без выраженных воспалительных реакций и инфицирование раны.

В случае раннего развития инфекции вокруг зоны криодеструкции на 4-7 сутки после процедуры появляется покраснение, увеличивается отек, больной жалуется на усиление боли в области раны. Лечение заключается в смене местного анестетика, а при явлениях лимфангита или тромбоза – антибактериальная терапия в условиях стационара.

При позднем инфицировании те же проявления возникают на фоне сформировавшегося некроза и требуют вторичной хирургиче-

ской обработки раны с иссечением крионекроза по линии демаркации и назначении антибактериальной терапии.

11. Контроль усвоения

В ходе беседы и выборочного опроса преподаватель уточняет уровень усвоения материала.

12. Подведение итогов занятий

Кажущаяся простота метода обманчива. Энтузиазм неопытности нередко компрометирует полезные методы лечения.

Циклы повышения квалификации врачей по использованию современных криогенных технологий проводятся в Санкт-Петербурге в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и в ООО «Международный Институт криомедицины».

Рекомендуемая литература

1. Беляев А. М., Прохоров Г. Г. Криогенные технологии в онкологии // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 317-322.
2. Гасанов М. И., Ларин М. П., Прохоров Г. Г. Вакуумный криотермозонд для лечения злокачественных опухолей // Вакуумная техника и технология. – 2014. – Т. 23, № 1. – С.21-24.
3. Жмакин А. И. Физические основы криобиологии. – СПб.: Наука, 2008. – 260 с.
4. Межов-Деглин Л. П. Приборы для криогенной медицины // А. И. Шальников – ученый и учитель. Сб. работ под ред. А. Ф. Андреева, сост. Л. П. Межов-Деглин М.: Наука, 2009. – С. 258-301.
5. Пачес А. И., Пустынский И. Н., Демидов Л. В. Опухоли головы и шеи. – М.: Практическая медицина, 2013. – 160 с.
6. Прушинскас Ю., Чепулис В., Бальчунас Н. и др. Криокольцевая хирургия в практике онколога // 15-й Всемир. конгресс Международн. об-ва криохирургии, 1-4 октября 2009 г. – СПб., 2009. – С. 124.
7. Шафранов В. В., Борхунова Е. Н., Таганов А. В., Гладько В. В., Короткий Н. Г., Гераськин А. В., Письменскова А. В. Келоидные рубцы. Новые технологии лечения, часть 2. – М.: Научное издание, 2009. – С. 34-46.
8. Шафранов В. В., Резницкий В. А., Цыганов Д. И. и др. Некоторые теоретические аспекты криохирургии // Достижения криомедицины. – СПб.: Наука, 2001. – С. 78-89.
9. Graham G. F. Cryosurgery for skin cancer // Technol. Cancer Res. Treat. – 2007. – № 6. – P. 528-32.

10. Granov A. M., Prokhorov G. G., Pinaev G. P. Temperature measuring and evaluation of tumor cell viability in different zones of an ice ball: Practical application of in vitro experimental results // *Basics of cryosurgery.* – Wien; New York: Springer, 2001. – P. 15-24.

11. Hu K. Clinical and technical improvement of CT-guided cryo-ablation for lung cancer // *Modern cryosurgery for cancer.* – 2012. – P. 445-458.

12. Korpan N. N. *Basics of cryosurgery.* – Wien; New-York: Springer, 2001. – 260 p.

13. Mazen R., Blinova M. B., Prokhorov G. G., Pinaev G. P. Effect of cooling to low temperatures of viability of human skin keratinocytes at different stages of differentiation // *Cell and tissue Biology.* – 2010. – Vol. 4, № 6. – P. 1-10.

14. Prokhorov G. *Cryosurgery in Russia* // *Modern cryosurgery for cancer.* – 2012. – P. 55-68.

15. Xu K. *History of cryosurgery* // *Modern cryosurgery for cancer* New Jersey, London, Singapore, Beijing, Shanghai, Hong Kong, Chennai // *World Scientific.* – 2012. – P. 3-27.

Иллюстрации



Базальноклеточный рак кожи до лечения



Через 6 месяцев после криодеструкции



Базальноклеточный рак спинки носа во время криодеструкции



Через год после лечения



Кератопапиллома



После криодеструкции



Базалиома спинки носа



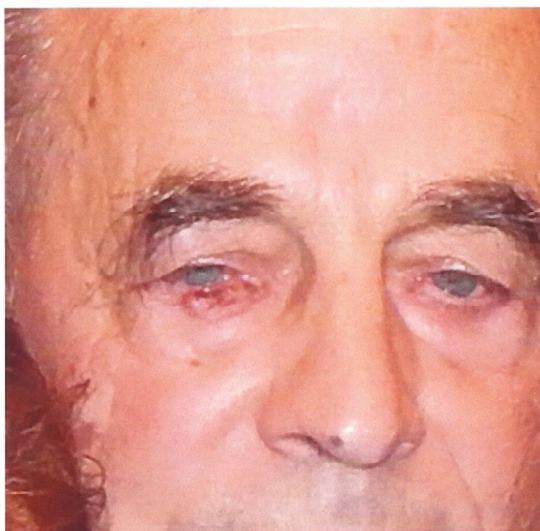
Через 4 месяца после криодеструкции



14 суток после криодеструкции базалиомы



Через два года после лечения



Базальноклеточный рак нижнего века до лечения и через год после криодеструкции