

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив . . . . .	8
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	12
Предисловие . . . . .	13
<b>Глава 1. История применения холода в медицине (Ионкин Д.А., Чжао А.В.) . . . . .</b>	<b>17</b>
Введение . . . . .	17
Середина XIX в.: смесь соли и льда . . . . .	18
Конец XIX в.: жидкий воздух . . . . .	19
Начало XX в.: сухой лед . . . . .	20
Середина XX в.: жидкий азот . . . . .	22
С конца XX в. до настоящего времени: криохирургия под контролем средств визуализации . . . . .	24
История развития криохирургии в России . . . . .	26
Развитие криохирургии в институте хирургии имени А.В. Вишневского . . . . .	36
Заключение . . . . .	40
Литература . . . . .	40
<b>Глава 2. Криохирургическая аппаратура (Цыганов Д.И., Шакуров А.В., Пушкарев А.В., Жердев А.А.) . . . . .</b>	<b>46</b>
Современная криохирургическая аппаратура . . . . .	46
Основные принципы конструирования и методы расчета базовых образцов криохирургической аппаратуры . . . . .	52
Перспективы и тренды развития криохирургической аппаратуры . . . . .	56
Литература . . . . .	60
<b>Глава 3. Физико-химические факторы повреждения и морфофункциональные изменения клеток и тканей при криодеструкции (Чжао А.В., Ионкин Д.А., Бугаев С.А.) . . . . .</b>	<b>62</b>
Литература . . . . .	66
<b>Глава 4. Общая криотерапия (Баранов А.Ю.) . . . . .</b>	<b>68</b>
Введение . . . . .	68
История развития метода WBC . . . . .	68
Теплофизическая теория WBC . . . . .	72
Технологические параметры WBC . . . . .	80
Влияние выбора схемы WBC на достигаемый лечебный эффект . . . . .	82
Зависимость позитивных результатов WBC от способа проведения процедур . . . . .	83
Методика WBC, показания и противопоказания к применению . . . . .	88
Литература . . . . .	90
<b>Глава 5. Криодеструкция в нейрохирургии (Васильев С.А., Песня-Прасолов С.Б.) . . . . .</b>	<b>92</b>
История применения отрицательных температур в нейрохирургии . . . . .	92
Показания и противопоказания к криодеструкции глиальных опухолей головного мозга . . . . .	95
Предоперационное планирование оперативных вмешательств . . . . .	95

Характеристика оборудования и методика проведения криодеструкции опухолей головного мозга . . . . .	97
Методика проведения интраоперационного ультразвукового исследования при криодеструкции глиальных опухолей головного мозга . . . . .	100
Особенности ультразвуковой картины криодеструкции внутримозговой опухоли (формирование ледяного шара и его оттаивание) . . . . .	103
Предоперационное и послеоперационное ведение пациентов и результаты криодеструкции . . . . .	108
Перспективы . . . . .	112
Литература . . . . .	113
<b>Глава 6. Применение криотехнологий в кардиохирургии и аритмологии</b> <i>(Ревизивили А.Ш., Артюхина Е.А.)</i> . . . . .	116
История использования криоэнергии в аритмологии и кардиохирургии. . . . .	119
Использование криогенного метода в диагностике и лечении нарушений ритма сердца . . . . .	120
Использование криоабляции при операциях на открытом сердце . . . . .	127
Эндоваскулярная криоабляция аритмий . . . . .	130
Осложнения эндоваскулярной криоабляции . . . . .	133
Антикоагулянтная терапия . . . . .	134
Заключение . . . . .	135
Литература . . . . .	135
<b>Глава 7. Перспективы криохирургии в онкологической интервенционной радиологии</b> <i>(Клаудио Пушедду, Алессандро Фанчеллу, Лука Мелис)</i> . . . . .	138
История криохирургии в онкологической интервенционной радиологии. . . . .	138
Показания и противопоказания к криоабляции . . . . .	140
Криоабляция опухолей легких . . . . .	140
Криоабляция опухолей почки . . . . .	143
Криоабляция при опухолях молочных желез . . . . .	147
Криоабляция опухолей костей и мягких тканей . . . . .	149
Криоабляция опухолей поджелудочной железы . . . . .	151
Методика лечения . . . . .	153
Особенности ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде . . . . .	155
Ведение пациентов после выписки . . . . .	155
Ближайшие и отдаленные результаты . . . . .	156
Перспективы развития криоабляции в онкологической интервенционной радиологии . . . . .	157
Литература . . . . .	159

**Глава 8. Крихирургическое лечение торакального рака.****Крихирургическое лечение малигнизированной тимомы.**

<b>Крихирургическое лечение рака молочной железы (Му Фенг)</b> .....	161
Крихирургическое лечение рака легких .....	163
Введение .....	163
Показания к криоабляции .....	163
Противопоказания к криоабляции .....	164
Обследование перед крихирургическим лечением .....	165
Процедура крихирургического лечения .....	165
Особенности ведения пациентов после криоабляции .....	168
Отдаленные результаты .....	169
Обсуждение .....	174
Побочные эффекты или осложнения .....	177
Заключение .....	178
Литература .....	178
Крихирургическое лечение малигнизированной тимомы .....	180
Введение .....	180
Показания .....	181
Противопоказания .....	181
Методики и технологии .....	181
Тактика ведения пациентов до и после выполнения крихирургии .....	182
Осложнения .....	182
Обсуждение .....	182
Литература .....	183
Крихирургическое лечение рака молочной железы .....	183
Введение .....	183
Показания и противопоказания .....	187
Техника проведения крихирургического лечения .....	187
Особенности ведения пациентов после крихирургического лечения .....	189
Клинические результаты .....	189
Обсуждение .....	191
Наблюдение после крихирургического лечения .....	194
Использование крихирургии при распространенном раке молочной железы .....	195
Заключение .....	195
Литература .....	196

**Глава 9. Применение криодеструкции при первичном**

<b>и метастатическом раке печени (Чжао А.В., Ионкин Д.А.)</b> .....	198
Актуальность применения криодеструкции при лечении больных первичным и метастатическим раком печени .....	198
Методы предоперационного обследования .....	202
Анестезиологическое обеспечение криодеструкции .....	203
Техника выполнения открытой криодеструкции опухоли печени .....	203
Криодеструкция первичного и метастатического рака печени .....	205
Ведение больных в послеоперационном периоде .....	208
Методы послеоперационного обследования .....	208

Ультразвуковой контроль после криодеструкции . . . . .	210
Роль магнитно-резонансной томографии после криодеструкции . . . . .	211
Осложнения . . . . .	212
Отдаленные результаты применения криодеструкции . . . . .	217
Заключение . . . . .	219
Литература . . . . .	220
<b>Глава 10. Применение криодеструкции при нерезектабельном раке</b>	
<b>поджелудочной железы (Чжао А.В., Ионкин Д.А.) . . . . .</b>	<b>223</b>
Актуальность применения криодеструкции при лечении больных раком поджелудочной железы . . . . .	223
Характеристика систем для криодеструкции при раке поджелудочной железы . . . . .	224
Методы предоперационного обследования . . . . .	225
Анестезиологическое обеспечение криодеструкции при раке поджелудочной железы . . . . .	226
Техника выполнения открытой криодеструкции (лапаротомным доступом) . . . . .	226
Криодеструкция рака поджелудочной железы . . . . .	229
Ведение больных после операции . . . . .	233
Послеоперационный мониторинг . . . . .	233
Протокол ведения больных после операции . . . . .	233
Ультразвуковой контроль после деструкции . . . . .	234
Роль магнитно-резонансной томографии после криодеструкции . . . . .	234
Определение показателей иммунного статуса . . . . .	238
Осложнения . . . . .	240
Отдаленные результаты применения криодеструкции . . . . .	241
Заключение . . . . .	242
Литература . . . . .	243
<b>Глава 11. Криохирургия в урологии (Говоров А.В., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю.) . . . . .</b>	<b>245</b>
История применения криохирургии в урологии . . . . .	245
Показания и противопоказания к использованию криолечения . . . . .	249
Методика выполнения процедуры . . . . .	250
Особенности ведения больного в ближайшем послеоперационном периоде . . . . .	254
Ближайшие и отдаленные результаты . . . . .	255
Дальнейшее ведение пациента (после выписки из стационара) . . . . .	257
Прогноз . . . . .	258
Перспективы развития метода . . . . .	262
Литература . . . . .	263
<b>Глава 12. Криохирургия в лечении опухолей костей и мягких тканей (Ханевич М.Д., Манихас Г.М., Хазов А.В.) . . . . .</b>	<b>265</b>
История применения криохирургии в лечении опухолей костей и мягких тканей . . . . .	265
Показания и противопоказания . . . . .	266
Методика выполнения криовоздействия . . . . .	268

Возможные осложнения и особенности ведения больного в ближайшем послеоперационном периоде . . . . .	276
Гнойно-воспалительные осложнения. . . . .	276
Газовая эмболия сосудов . . . . .	276
Брадикардия . . . . .	277
Неврологические расстройства. . . . .	277
Патологические переломы и дегенеративный остеоартрит . . . . .	278
Результаты и перспективы криохирургии в лечении опухолей костей и мягких тканей . . . . .	279
Литература. . . . .	282
<b>Глава 13. Применение криохирургической технологии в лечении острого панкреатита (Иголкина Л.А., Маскин С.С., Александров В.В.). . . . .</b>	<b>284</b>
Введение . . . . .	284
История применения криохирургии при панкреатите. . . . .	288
Показания и противопоказания к криолечению при остром панкреатите. . . . .	293
Методика выполнения локального криовоздействия при остром панкреатите. . . . .	296
Особенности ближайшего послеоперационного периода . . . . .	299
Ближайшие результаты применения криолечения при остром панкреатите. . . . .	301
Прогноз. . . . .	304
Перспективы применения локального криовоздействия при остром панкреатите . . . . .	305
Литература. . . . .	307
<b>Глава 14. Криохирургия в лечении травмы поджелудочной железы (Шнейдер В.Э.) . . . . .</b>	<b>310</b>
Краткий исторический очерк криохирургии поджелудочной железы . . . . .	311
Применение криохирургии в лечении больных с травмой поджелудочной железы . . . . .	313
Литература. . . . .	323
<b>Глава 15. Криохирургический метод лечения доброкачественных гинекологических заболеваний в амбулаторно-поликлинической практике (Ваганова С.Е.) . . . . .</b>	<b>325</b>
Введение . . . . .	325
Результаты работы . . . . .	328
Литература. . . . .	342
<b>Глава 16. Криотерапия в педиатрической практике (Пальчикова Л.А., Терехова О.А.) . . . . .</b>	<b>345</b>
Введение . . . . .	345
Криотерапия в лечении часто болеющих детей . . . . .	347
Выводы . . . . .	359
Литература. . . . .	359
<b>Глава 17. Криохирургия в оториноларингологии (Панова Н.В., Кунгурцев С.В.) . . . . .</b>	<b>366</b>
Литература. . . . .	373
Предметный указатель . . . . .	375

## АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

**Александров Василий Владимирович** — канд. мед. наук, ассист. кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Артюхина Елена Александровна** — д-р мед. наук, руководитель отделения электрофизиологических рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

**Баранов Александр Юрьевич** — д-р техн. наук, проф. факультета низкотемпературной энергетики ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики»

**Бугаев Сергей Анатольевич** — канд. мед. наук, советник директора аппарата управления по штату «Клиника» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

**Ваганова Светлана Евгеньевна** — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, главный врач ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр охраны здоровья семьи и репродукции», главный внештатный специалист Минздрава Нижегородской области по охране репродуктивного здоровья

**Васильев Александр Олегович** — канд. мед. наук, ассист. кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Васильев Сергей Амурабиевич** — д-р мед. наук, зав. нейрохирургическим отделением ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»

**Говоров Александр Викторович** — д-р мед. наук, проф. кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Жердев Анатолий Анатольевич** — д-р техн. наук, проф. кафедры Э4 «Холодильная, криогенная техника, системы кондиционирования и жизнеобеспечения»; руководитель НУК «Энергомашиностроение» ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана»

**Иголкина Любовь Александровна** — канд. мед. наук, ассист. кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Ионкин Дмитрий Анатольевич** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы, зав. операционным блоком ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, председатель общественной организации специалистов по криомедицине «Профессиональное сообщество криохирургов Московской области», член исполнительного совета международной ассоциации криохирургов (ICS)

**Кунгурцев Сергей Владимирович** — чл.-кор. Международной академии холода, помощник президента Академии наук Республики Саха (Якутия)

**Манихас Георгий Моисеевич** — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой онкологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, гл. врач СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», засл. врач РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники

**Маскин Сергей Сергеевич** — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Мелис Лука** — отделение ядерной медицины. Отдел онкологической радиологии. Госпиталь Бусинко АОВ. Региональный центр по лечению онкологических заболеваний, Каглиари, Италия

**Му Фэнг** — проф., зам. директора онкологического госпиталя Фуда, Гуанчжоу, Китай, член Постоянного комитета Азиатского общества криохирургии, член Комитета по удалению ультразвуковой интервенции Китайской медицинской врачебной ассоциации, член Онкологического комитета Китайской ассоциации интеграции традиционной и западной медицины, заместитель директора Китайской телевизионной станции образовательной сети

**Пальчикова Любовь Альбертовна** — гл. врач медицинского центра «Виталонг — Клиника холода» (Тольятти), врач-педиатр, академический советник по медицине Международной академии холода

**Панова Наталья Владимировна** — канд. мед. наук, врач оториноларинголог-криохирург, частная практика

**Песня-Прасолов Светозар Борисович** — канд. мед. наук, врач-нейрохирург ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова» ДМЗ

**Пушеду Клаудио** — руководитель отделения интервенционной радиологии. Отдел онкологической радиологии. Госпиталь Бусинко АОВ. Региональный центр по лечению онкологических заболеваний, Каглиари, Италия

**Пушкарёв Александр Васильевич** — канд. техн. наук, доцент кафедры медицинской техники ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, инженер 1-й категории отдела 3.1 Научно-исследовательского института энергетического машиностроения ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана»

**Пушкарёв Дмитрий Игоревич** — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Ревишвили Амиран Шотаевич** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, президент Всероссийского общества аритмологов, действительный член Американской ассоциации торакальных хирургов, главный хирург Минздрава России, засл. деятель науки РФ, лауреат Государственной премии СССР

**Терехова Ольга Алексеевна** — врач-оториноларинголог медицинского центра «Виталонг — Клиника холода» (Тольятти)

**Фанчеллу Алессандро** — отдел общей хирургии, отделение клинической и экспериментальной медицины университета Сассари, Италия

**Хазов Антон Викторович** — канд. мед. наук, зав. 4-м онкохирургическим отделением СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

**Ханевич Михаил Дмитриевич** — д-р мед. наук, проф., руководитель отдела клинической трансфузиологии и хирургии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, зам. гл. врача по хирургии СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», засл. деятель науки РФ, засл. врач РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники

**Цыганов Дмитрий Игоревич** — д-р техн. наук, проф., зав. кафедрой медицинской техники ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава

России, зам. директора Департамента специальных программ, развития государственных научных центров и наукоградов Минобрнауки России

**Чжао Алексей Владимирович** — д-р мед. наук, проф., зам. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, лауреат премий правительства Москвы и РФ в области науки и техники, член избирательного Совета международного общества криохирургов (ISC), президент межрегиональной общественной организации по криомедицине «Общество криохирургов», главный редактор журнала «Высокотехнологическая медицина»

**Шакуров Алексей Валерьевич** — канд. техн. наук, доц. кафедры Э4 «Холодильная, криогенная техника, системы кондиционирования и жизнеобеспечения»; зав. отделом 3.1 Научно-исследовательского института энергетического машиностроения ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана»

**Шнейдер Владимир Эдуардович** — д-р мед. наук, доц., зав. кафедры хирургических болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♣	— торговое название лекарственного средства
⊗	— лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, или срок его регистрации истек
КХА	— криохирургическая аппаратура
МОУ	— муниципальное образовательное учреждение
ОП	— острый панкреатит
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	— острое респираторное заболевание
ПЖ	— предстательная железа
ПКИС	— протоковая карцинома <i>in situ</i>
ПСА	— простатический специфический антиген
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РЧА	— радиочастотная абляция
СМТ	— саркома мягких тканей
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЧДБ	— часто и длительно болеющие
Ig	— иммуноглобулин
WBC	— криотерапия всего тела
<i>(whole body cryotherapy)</i>	

## ПРЕДИСЛОВИЕ

**Криохирургия** — метод лечения заболеваний холодом, применяемый в различных областях медицины (хирургия, нейрохирургия, онкология, кардиохирургия, травматология, офтальмология, дерматология и др.).

О целебном воздействии низкой температуры на организм человека известно с незапамятных времен. Еще Гиппократ, Гален и Авиценна использовали холод для лечения ран, в том числе полученных в бою. Начало эры криотерапии в наши дни связывают с именем английского врача Джеймса Арно (J. Arnott), который использовал лед для уменьшения болевой симптоматики (местной анестезии), а также снижения частоты и интенсивности кровотечений при лечении злокачественных новообразований.

Современная криохирургия берет свое начало с работы И. Купера и А. Ли, впервые предложивших использование криохирургического зонда с вакуумной термоизоляцией для лечения паркинсонизма путем замораживания ткани мозга.

Широко использовал охлаждение для лечения ран Н.И. Пирогов, в том числе для остановки капиллярного кровотечения при обработке ран у бойцов на поле боя. В годы Великой Отечественной войны этот метод эффективно использовал выдающийся отечественный хирург С.С. Юдин.

Руководство по криохирургии, написанное ведущими специалистами нашей страны и ряда стран мира, включает 17 глав, посвященных современным аспектам применения методов криодеструкции в большинстве разделов хирургии. Авторы руководства постарались обобщить мировой опыт и результаты собственных клинических исследований применения криогенной техники в хирургии и онкологии.

В настоящее время оптимальная методика локальной криодеструкции должна удовлетворять следующим требованиям:

- а) обеспечивать разрушение опухоли в пределах здоровых тканей;
- б) вызывать минимальное системное токсическое воздействие;
- в) быть малотравматичной;
- г) обладать возможностью неоднократного применения.

Революционным событием в криохирургии стало применение жидкого азота. Впервые жидкий азот использовал Эллингтон в 1950 г. Он выяснил, что свойства жидкого азота очень сходны со свойствами жидкого воздуха и кислорода. Используя ватный тампон, он лечил различные доброкачественные образования. Однако слабая теплопередача между тампоном и кожей делала этот метод не подходящим для лечения опухолей.

После разработки Ирвингом Купером в 1961 г. современного криохирургического аппарата (КХА) началось возрождение интереса к криохирургии и методам лечения различных клинических нарушений, включая онкологические заболевания внутренних органов.

Ирвинг С. Купер в 1953 г. разработал зонд с жидким азотом, способный обеспечивать температуру воздействия  $-196^{\circ}\text{C}$ . С его помощью автор лечил болезнь Паркинсона. Работа Купера вызвала взрыв интереса к жидкому азоту, и в итоге этот метод стал стандартным во многих областях медицины.

С конца XX столетия криохирургия значительно эволюционировала. Это стало результатом более глубокого исследования трех важных аспектов криохирургии:

- 1) изучения биохимических и биофизических аспектов разрушения тканей при криохирургии;
- 2) разработки нового оборудования для заморозки тканей;
- 3) внедрения методов мониторинга и визуализации для криохирургии.

Начало развития криохирургии в России в 1909 г. связано с работами В.Н. Евдокимова и А.П. Савельева, которые одновременно с появлением первых установок для промышленного получения сжиженных газов сообщили о возможности применения снега угольной кислоты для лечения кожных заболеваний.

Первые попытки экспериментального исследования влияния низкой температуры на функциональное состояние клеток центральной нервной системы можно найти в работах А.Д. Сперанского в 1935 г., в которых он изучал эффекты замораживания ткани коры головного мозга для лечения эпилепсии, что положило начало развитию научного направления в криохирургии.

Вклад российских ученых и клиницистов в разработку и внедрение криометодик в широкую медицинскую практику представляет большую ценность для всего мира. Этому во многом способствовали создание оригинальных систем и аппаратов для криохирургических операций и положительные результаты, полученные при их использовании.

Развитие и совершенствование методов криохирургии в СССР связано с такими именами, как А.И. Фрейдович, А.С. Долецкий, М.А. Беридзе, Э.И. Кандель, А.И. Шальников, С.Н. Федоров, В.В. Шмелев, В.П. Артемьев, Т.И. Ерошевский, В.В. Явороский, Н.Н. Трапезников, В.В. Шафранов, Б.И. Альперович, В.Д. Кузнецов, С.Д. Сидоров, В.А. Кожевников, Е.В. Кожевников, В.А. Козлов, А.И. Пачес и др. Всех трудно перечислить, но отечественные ученые внесли значительный вклад в развитие криохирургии и криоонкологии.

Считаю необходимым отметить роли нейрохирурга, профессора Э.И. Канделя и физика, академика А.И. Шальникова как родоначальников криохирургии в России в современном ее понимании. Почти одновременно с американцем И. Купером Э.И. Кандель заинтересовался возможностями использования сверхнизких температур в нейрохирургии. По его инициативе в начале 1960-х гг. ряд ученых под руководством и при непосредственном участии А.И. Шальникова создали целую серию криохирургических устройств и аппаратов для практического применения.

Э.И. Кандель после успешных экспериментов начал осуществлять стереотаксические операции и удаление опухолей головного мозга в клинической практике. Успешное внедрение в клиническую практику криохирургических операций в нейрохирургии и экспериментальное изучение влияния сверхнизких температур на различные органы (легкие, печень, почки, предстательную железу) послужили толчком для широкого использования метода криовоздействия в различных областях медицины.

В Институте хирургии имени А.В. Вишневского криохирургия применяется с начала 2000 г. Применение данной методики при новообразованиях печени было начато с помощью установки ERBE CRYUO 6 (Германия). Нами было отмечено, что с применением данной установки невозможно было добиться заявленной производителем температуры, чаще охлаждение опухоли ограничивалось  $-50$  °С. Криозонды имели значительный диаметр, что диктовало необходимость практически всегда дополнительно использовать локальные гемостатические средства ввиду кровотечения из канала после извлечения криозонда, что послужило причиной развития таких осложнений, как внутрибрюшное кровотечение, абсцессы печени, тромбоз нижней полой вены, почечная недостаточность, асцит. Все это, включая значительную продолжительность циклов активной заморозки и размораживания, стало причиной отказа от использования данного аппарата.

При необходимости мы сочетали криоабляцию с другими методами локальной деструкции, например с радиочастотной аблацией (РЧА) (Чжао А.В., Ионкин Д.А.).

Начиная с 2013 г. в Институте применяется новый усовершенствованный КХА КРИО-01 «ЕЛАМЕД», разработанный на Елатомском Рязанском приборном заводе совместно с компанией «Биомедстандарт».

Криохирургия как метод, возникший в XIX столетии и недавно дополненный новыми технологиями визуализации, является быстро развивающимся направлением в хирургии. Ожидается, что криохирур-

гия, в особенности чрескожная холодовая деструкция, станет практичным и эффективным методом лечения рака на различных стадиях.

Сегодня криохирургия применяется при лечении злокачественных новообразований как в виде отдельного метода, так и в качестве дополнения к другим методам лечения и, безусловно, стала важным оружием в комплексной борьбе с раком. Криодеструкция должна рассматриваться как разумная альтернатива существующим хирургическим методам, а в некоторых случаях как компонент комбинированного лечения злокачественных опухолей.

В заключение хотел бы подчеркнуть, что предлагаемое читателю руководство по криохирургии, безусловно, поможет специалистам в области биологии и медицины не только ознакомиться с историей развития криохирургии, но и оценить реальные достижения и будущие перспективы применения в клинической практике служащего многие века здоровью пациентов метода криогенного лечения.

И сегодня, в ежедневной хирургической практике, мы уже рутинно и успешно применяем криоабляцию как обязательную составляющую часть хирургической помощи миллионам наших пациентов. Надеюсь, что каждый прочитавший данное руководство начинающий или маститый хирург найдет нужные и важные для себя аспекты применения криоабляции в клинической практике.

академик РАН,  
директор ФГБУ НМИЦ  
«Институт хирургии им. А.В. Вишневского»  
Минздрава России,  
*Ревивили А.Ш.*

## **ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ХОЛОДА В МЕДИЦИНЕ**

---

### **ВВЕДЕНИЕ**

**Крихирургия** [*греч.* kryos (холод) + хирургия] — метод лечения заболеваний холодом, применяемый в различных областях медицины (хирургия, нейрохирургия, онкология, кардиохирургия, офтальмология, дерматология и др.) [1].

Древние медики были хорошо осведомлены о способности холода уменьшать боль и воспаление, снижать температуру тела, повышать сопротивляемость организма неблагоприятным воздействиям [2]. Существуют доказательства того, что холод в этих целях применялся в Древней Греции еще за 3500 лет до новой эры при лечении инфицированных ран. Древние египтяне, а позже Гиппократ, Гален, Цельс и Авиценна знали о болеутоляющих и противовоспалительных свойствах холода, который использовали для лечения инфицированных повреждений, переломов черепа и различных ран, полученных в бою [2–4].

Широко использовал охлаждение для лечения ран Н.И. Пирогов. «Холод, безусловно, назначается там, где к опухшей горячей и раздраженной ране присоединяется паренхиматозное (капиллярное) кровоотечение», — писал выдающийся хирург [2]. Барон de Larrey, 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 [2]. Спустя столетие, в годы Великой Отечественной войны, этот метод был возрожден выдающимся отечественным хирургом С.С. Юдиным [2].

На Руси, как известно, давным-давно было принято после горячей бани окунаться в ледяную купель или растираться снегом. В Европе к этой традиции долгое время относились как к чудачеству, и лишь вышедшее в 1886 г. сочинение баварского священника Себастьяна Кнейпа «Мое водолечение» в корне изменило прежнее к нему отношение. Толчком к исследованию целительного фактора холода послужила история, произошедшая с самим автором этой работы. Кнейп описывал, как, будучи больным воспалением легких, он, измученный силь-



**Рис. 1.1.** Больной во время водной процедуры, используемой для снижения температуры тела (Wellcome Library, London)

ным жаром, прыгнул в ледяную воду Дуная, после чего очень быстро пошел на поправку. О важности этого труда можно судить уже по тому, что ни одно сочинение из области гигиены и популярной медицины не переиздавалось столь часто, как книга пастора Кнейпа. Хождение босиком по мокрой траве, влажным камням, холодной воде, а также по свежему снегу названо в ней «самым естественным и простым средством закаливания», а еще способом лечения, особенно для «людей с холодными ногами, горловыми катарями, приливами крови к голове и вследствие этого страдающих головными болями». Методики Кнейпа стали первым сводом правил холодовой терапии, не потерявших своей актуальности и сегодня. Достаточно напомнить, что после операций, родов, при лихорадочных состояниях или при травмах всегда назначается компресс со льдом.

Однако современная криохирургия имеет относительно короткую историю, и она тесно связана с разработками в сфере физики низких температур, техники и приборостроения, сделанными в XX в.

За последние 200 лет лечение холодом эволюционировало от общего применения, такого как водолечение, до специфического, очагового разрушения ткани современной криохирургии (рис. 1.1).

## СЕРЕДИНА XIX в.: СМЕСЬ СОЛИ И ЛЬДА

Использование замораживающих температур для терапевтического разрушения тканей началось в Англии в 1845 г. с попытки М. Faraday применить смесь льда и соленой воды для воздействия на раковые поражения кожи [3]. Но в истории остался 1851 г., когда Джеймс Арно (рис. 1.2), английский врач, описал применение солевых растворов со льдом (температура около  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) для заморозки прогрессирующих раковых опухолей в доступных местах тела [5], что приводило к уменьшению размера опухолей и снижению интенсивности болей и местных кровоизлияний [6]. Родной брат исследователя, тоже ученый,

к тому времени обрел известность и состояние как изобретатель печи медленного горения. Доктор Арно использовал в качестве средства для временного облегчения состояния раковых больных смесь соли и истолченного льда. Арно первым применил низкие температуры для местного разрушения ткани. Исследователь утверждал, что очень низкие температуры тормозят любое воспаление, локализующееся достаточно близко к поверхности, на которую оказывается данное воздействие.

Автором было разработано приспособление, состоявшее из водонепроницаемой подушки, прикладываемой к коже, двух длинных гибких трубок для подачи/откачки воды к месту воздействия, резервуара со смесью воды и льда и сливной емкости. Изобретение было продемонстрировано на Всемирной выставке в Лондоне в 1851 г. и удостоено медали. Доктор Арно пытался лечить рак молочной железы, опухоли матки и некоторые виды рака кожи. Прежде всего ученый стремился достичь временного облегчения состояния пациента, но в дальнейшем понял, какой потенциал имеет воздействие холода при лечении рака.

Исследователь пропагандировал лечение холодом угрей, невралгий и головных болей, и при помощи своего прибора достигал температуры до  $-24^{\circ}\text{C}$ . Кроме того, он понимал, что холод оказывает болеутоляющий, вызывающий онемение эффект, и рекомендовал использовать его для кожной анестезии перед операцией. Свои идеи ученый популяризировал всю свою жизнь, а его роль в развитии криохирургии неопценима.



Рис. 1.2. Доктор James Arnott (1797–1883)

## КОНЕЦ XIX в.: ЖИДКИЙ ВОЗДУХ

В конце XIX в., на фоне огромных успехов практически во всех научных направлениях, появился интерес к сжиженным газам. На Рождество 1877 г. Л. Кальете (L. Cailletet), на заседании Академии наук Франции продемонстрировал, что кислород и монооксид углерода можно сжижать при высоком давлении [7].

Р. Пикте (R. Pictet) также продемонстрировал сжижение кислорода, но с применением механического охлаждающего каскада [8]. Фон Линде

(Von Linde) осуществил в 1895 г. первое коммерческое производство жидкого воздуха, что открыло дорогу для его широкого внедрения [3].

Кэмпбелл Уайт (Campbell White) из Нью-Йорка сообщил в 1899 г. о своем успехе: он пропагандировал использование жидкого воздуха при лечении большого числа заболеваний, включая красную волчанку, опоясывающий лишай, мягкий шанкр, родимые пятна, бородавки, варикозные язвы нижних конечностей, карбункулы и эпителиомы, и стал первым, кто применил хладагенты в медицинской практике. Автором была продемонстрирована эффективность жидкого воздуха при лечении карциномы, и он с энтузиазмом заявлял: «Теперь я могу искренне сказать: я верю, что если лечить эпителиому на ранней стадии развития, исцеление обязательно наступит» [9].

Уайтхаус (H. Whitehouse) проанализировал влияние жидкого воздуха на нормальную кожу и обнаружил, что жидкий воздух особенно полезен при эпителиоме, красной волчанке и сосудистых невусах. Он утверждал, что жидкий воздух «превосходит некоторые средства, которым мы очень доверяем» [10]. Автор лечил рецидивы эпителиом после лучевой терапии и обнаружил, что применение жидкого воздуха более эффективно, чем повторная лучевая терапия.

Боуэн и Таул (J.T. Bowen и H.P. Towle) в 1907 г. сообщили об успешном применении жидкого воздуха для лечения патологических изменений сосудов [11].

## НАЧАЛО XX в.: СУХОЙ ЛЕД

Начало прошлого столетия было отмечено многочисленными дебатами о возможности и противопоказаниях к использованию жидкого азота [3].

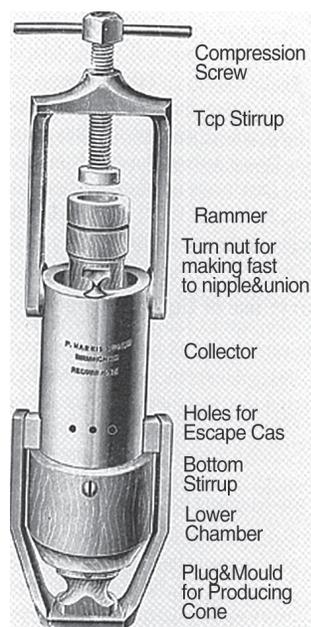
Примерно в то же время Уильям Пуси (William Pusey) из Чикаго популяризировал использование сухого льда (или твердой углекислоты) вместо смеси соли и льда, считая преимуществом достаточно простой способ получения в отличие от жидкого воздуха. Сжиженный углекислый газ поставлялся в стальных баллонах под давлением. При контакте с воздухом быстрое расширение приводит к падению температуры (эффект Джоуля–Томсона), и образуется мелкодисперсный снег. Этому снегу легко можно придавать различные формы, называемые карандашами, которые можно применять для различных видов лечения. Первым случаем лечения, о котором сообщил Пуси, было воздействие на «большой, черный, покрытый волосами невус» на лице

молодой девушки. На впечатляющих фотографиях, сделанных до и после воздействия, была показана успешная депигментация патологического участка. Это была одна из первых демонстраций чрезвычайно высокой чувствительности меланоцитов к холоду. В последующем У. Пуси успешно лечил и другие невусы, бородавки и красную волчанку. Исследователь говорил о сухом льде так: «Мы нашли разрушительное воздействие, которое можно точно дозировать и, следовательно, контролировать». Он выяснил, что при криохирургии отмечалось менее выраженное образование рубцов, хотя связывал это с регенерацией оставшихся эпидермальных клеток, а не со стойкостью коллагена к холоду [12].

Холл-Эдвардс (J. Hall-Edwards) из Бирмингема впервые описал схему получения твердой углекислоты в журнале *The Lancet* в 1911 г. (рис. 1.3). В монографии Холла-Эдвардса, написанной позже, в 1913 г., были подробно описаны использование углекислоты и методы ее получения. Вклад ученого в криохирургию был значителен. Автором было описано усиление эффекта криовоздействия вместе с рентгеновскими лучами. Исследователем были детально описаны многие патологические состояния, при которых лечение было эффективно, но особое впечатление на него произвела эффективность лечения образований кожи [13].

В то же время Рю Крэнстон-Лоу (R. Cranston-Low), врач кафедры кожных болезней из Эдинбурга, также пропагандировал использование сухого льда. Он наблюдал, что при заморозке «тромбоз, прямое повреждение ткани и воспалительные экссудаты, вероятно, действуют в совокупности» [14].

При нанесении сухого льда непосредственно на кожу температура поверхности не может быть ниже  $-79\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Этого недостаточно для более глубокой заморозки ткани, необходимой для лечения злокачественных опухолей, для которого требуется температура  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  на глубине 3 мм [3]. Тем не менее данный метод оказался



**Рис. 1.3.** Изобретение J. Hall-Edwards. Коллектор, замораживающий карбон диоксид, и компрессор

весьма успешным для лечения разнообразных доброкачественных образований кожи и оставался популярным до 1960-х гг. Де Кервен (De Quervain) в 1917 г. продемонстрировал успешное использование сухого льда при папилломах и раке мочевого пузыря [15, 16].

В то время было разработано несколько остроумных устройств, в том числе валик Кэмпбелла Уайта для лечения рожистого воспаления [15]. Р. Гримметт (R. Grimmett) указал на ограничения аппликатора из хлопковой ваты, продемонстрировав, что глубина заморозки в этом случае была недостаточной для лечения опухолей [17].

Дерматолог из Нью-Йорка Уайтхаус (H. Whitehouse) (1864–1938) разработал в 1907 г. распылитель, позволяющий добиться гораздо более низких минимальных температур [3, 15]. Простая конструкция состояла из двух стеклянных трубок, вставленных в корковую пробку лабораторной промывной склянки, а управление осуществлялось при помощи пальца. Уайтхаус с помощью своего распылителя лечил кожные поражения, включая злокачественные, но отказался от него, поскольку было трудно ограничить область воздействия.

Огромным преимуществом жидкого воздуха перед смесью соль/лед были более низкие температуры, что позволяло лечить опухоли, а недостатком была сложность получения и транспортировки [3, 15].

Сэр Джеймс Дюар (James Dewar) решил проблему транспортировки, когда изобрел двухстенную колбу, между стенками которой был вакуум [3, 15]. Даже сегодня контейнеры, применяемые для перевозки хладагентов, имеют практически такую же конструкцию.

## **СЕРЕДИНА XX в.: ЖИДКИЙ АЗОТ**

Впервые жидкий азот использовал Эллингтон (H. Allington) в 1950 г. [18]. Он выяснил, что свойства жидкого азота очень сходны со свойствами жидкого воздуха и кислорода. Используя ватный тампон, он лечил различные доброкачественные образования. Однако слабая теплопередача между тампоном и кожей делала этот метод неподходящим для лечения опухолей.

Большое значение для широкого клинического применения оказало морфологическое исследование Р. Гримметта (R. Grimmett) [17].

После разработки И.С. Купером (I.S. Cooper) в 1961 г. современного КХА началось возрождение интереса к криохирургии и методам лечения различных клинических нарушений, включая онкологические заболевания внутренних органов.

И.С. Купер, без отрыва от работы закончивший среднюю школу, колледж и медицинский институт, стал одним из пионеров функциональной нейрохирургии (рис. 1.4). В 1953 г. он разработал зонд с жидким кислородом, способный обеспечивать температуру воздействия  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ . С его помощью автор лечил болезнь Паркинсона и другие двигательные нарушения, замораживая таламус, а также считавшиеся неоперабельными опухоли мозга [19]. Работа И.С. Купера вызвала взрыв интереса к жидкому азоту, и в итоге этот метод стал стандартным во многих областях медицины. После первоначальных широкомасштабных клинических испытаний, проведенных в 1970-х гг., некоторые варианты методики стали стандартными процедурами [20].



Рис. 1.4. Irvin S. Cooper (1922–1985)

Более широкому применению криохирургии способствовала разработка устройств, которые можно было применять в кабинетных условиях. С. Закариан (S. Zaccarian) разработал ручное устройство. Его распылитель можно было использовать одной рукой, нажимая спусковой крючок, а сменные наконечники позволяли изменять диаметр конуса распыления. С. Закариан также разработал медные зонды, позволяющие замораживать ткань на глубину до 7 мм. Исследователь внес значимый вклад в разработку криохирургического оборудования и был одним из основоположников науки о криоповреждениях [21].

С.П. Амоилс (S.P. Amoils) разработал зонд с жидким азотом, где охлаждение осуществлялось в результате эффекта расширения [22]. Автор успешно провел удаление катаракты (криоэкстракция), хотя охлаждение было медленным, а температура — недостаточно низкой для адекватного воздействия. Данная система продолжает широко применяться в гинекологии и офтальмологии.

Жидкий азот стал применяться в различных областях медицины. Рэнд (R.W. Rand) в 1969 г. провел трансфеноидальную гипофизэктомию с помощью жидкого азота, Гейдж (A.A. Gage) в 1969 г. применил данную методику при раке ротовой полости, а Кахан (W.C. Sahan) провел криохирургическую операцию на матке, используя зонд с жидким азотом (1967) [3, 15].



Рис. 1.5. Sajio Sumida

С. Закариан положил начало использованию жидкого азота в Великобритании, подарив свой первый ручной распылитель жидкого азота кафедре дерматологии Оксфорда в 1970-х гг. Этот центр стал базой для криохирургических исследований в Британии.

Вторая половина прошлого столетия обозначена фундаментальными научными исследованиями, многие из которых продолжаются и поныне. Значительный вклад в понимание физиологии криовоздействия внесли японский исследователь Sajio Sumida (рис. 1.5) и его ученики.

## С КОНЦА XX В. ДО НАСТОЯЩЕГО ВРЕМЕНИ: КРИОХИРУРГИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ СРЕДСТВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

К 1970 г. практика применения криохирургии в США включала опыт паллиативного лечения более 8000 пациентов с разной патологией. Основу составил клинический опыт Dr. Neel и Dr. Anderson, работавших в клинике Mayo. 1977 г. была создана Ассоциация криохирургов США. Общеввропейское общество организовано в 1997 г.

Радикальные криохирургические операции стали возможными только после 1980 г., когда в основном были завершены фундаментальные исследования в криобиологии и криомедицине, составляющие основу современной криохирургии. Уже первые отдаленные результаты криохирургического лечения пациентов с неоперабельным раком легкого, опубликованные O. Maiwand в 1996 г., показали 7% 5-летней выживаемости в группе ранее совершенно безнадежных больных.

С конца XX столетия криохирургия значительно эволюционировала. Это стало результатом более глубокого исследования трех важных аспектов криохирургии:

- 1) изучения биохимических и биофизических аспектов разрушения тканей при криохирургии;
- 2) разработки нового оборудования для заморозки;
- 3) внедрения методов мониторинга и визуализации для криохирургии.

Если говорить об оборудовании для заморозки, двумя важными направлениями развития современной криохирургии стало использова-

ние двух различных систем: аппаратов с использованием жидкого азота и аргон-гелиевых установок. Самой передовой разработкой в данной области было использование для формирования льда газообразного аргона на основе принципа, известного как эффект Джоуля–Томсона. Тонкие криозонды разного диаметра можно вводить в патологические очаги посредством эндоскопии или через кожу. Это дает врачу возможность контролировать образование ледяного шара и сводит к минимуму осложнения, так как используются сверхтонкие криоиглы.

Другим технологическим достижением, возродившим интерес к криохирургии, стало создание интраоперационной ультрасонографии, позволяющей контролировать процесс лечения. С 2001 г. в практику уверенно вошли: SeedNet — система трехмерного ультразвукового мониторинга, контроль криоабляции с помощью магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ).

В зависимости от размеров и локализации патологического образования можно ввести несколько зондов и одновременно охладить ткань до  $-160\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

За это время проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований. В Европе и Азии состоялось 17 международных конференций по криохирургии. Международное общество криохирургии внесло значительный вклад в развитие криохирургии в мировом масштабе. Опубликовано почти 60 томов журнала *Cryobiology*. По данным поиска в системе PubMed по ключевым словам «cryosurgery», «cryoablation» и «cryotherapy» можно найти более 30 000 статей, опубликованных в различных научных журналах, относящихся к криохирургическому лечению рака различной локализации.

За последние годы опубликован целый ряд передовых исследовательских работ, например:

- криохирургическое лечение рака простаты: Onik G.M. [23] (США), Bahn D.K. [24] (США), Cohen J.K. [25] (США);
- криохирургия рака печени (лапаротомным доступом): Zhou X.D. [26] (Китай), Seifert J.K. [27] (Германия), Mala T. [28] (Норвегия), Adam R. [29] (Франция);
- лапароскопическая криохирургия рака печени: Lezoche E. [30] (Италия);
- чрескожная криохирургия рака печени: Nakazaki H. [31] (Япония), Xu K.C. и Niu L.Z. [32] (Китай);
- эндобронхиальная криохирургия рака легких: Maiwand M.O. [33] (Великобритания);
- чрескожная криохирургия рака легких: Kawamura M. [34] (Япония), Niu L.Z. и Xu K.C. [35] (Китай), Wang H.W. [36] (Китай);

- криохирургия рака поджелудочной железы: Korpan N. (Австрия) [37], Xu K.C. и Niu L.Z. [38] (Китай);
- криохирургия рака молочной железы: Sabel M.S. [39] (США), Kaufman C.S. [40] (США), Staren E.D. [41] (США);
- криохирургия рака почек традиционным доступом: Delworth M.G. [42] (США), Rukstalis D.B. [43] (США);
- лапароскопическая криохирургия рака почек: Gill I.S. [44] (США), Moon T.D. [45] (США);
- чрескожная криохирургия рака почек: Harada J. [46] (Япония), Sewell P.E. [47] (США), Shingleton W.B. [48] (США), Gore J.L. [49] (США), Kodama Y. [50] (Япония);
- криохирургия фиброматки: Cowen B.D. [51] (США), Dori M. [52] (Япония), Zupi E. [53] (Италия), Zreik T.G. [54] (США), Duleba A.J. [55] (США);
- криохирургия и иммунология: Joosten J.J. [56] (Нидерланды), Matsumura R.B. [57] (Япония), Miya K. [58] (Япония);
- криохирургия и химиотерапия: Ikekawa S. [59] (Япония), Mir L.M. [60] (Франция), Baust J.G. [61] (США).

Большой вклад в криохирургию внес Н. Корпан из Австрии. В течение последних 22 лет он и его коллеги, в сотрудничестве с международными научными организациями, разработали и усовершенствовали новые криохирургические методики для проведения операций у больных первичным и метастатическим раком печени, раком поджелудочной железы, раком молочной железы и раком кожи. В монографии *Basics of Cryosurgery* («Основы криохирургии»), опубликованной под редакцией Н. Корпана в 2001 г., дается всеобъемлющее описание принципа и клинического применения криохирургии при лечении различных видов злокачественных новообразований. В этой монографии доктор Н. Корпан впервые показал, что «у всех пациентов с раком поджелудочной железы наблюдалась положительная реакция на криохирургию» и что «не наблюдалось хирургических осложнений и смертности, напрямую связанных с криохирургией» [37].

## **ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ КРИОХИРУРГИИ В РОССИИ**

Начало развития криохирургии в России с 1909 до 1935 г. (первый этап развития) можно назвать эмпирическим [62] так как низкотемпературные методы воздействия применялись в лечебной практике без каких-либо научных обоснований.

В 1909 г. врачи В.Н. Евдокимов и А.П. Савельев одновременно с появлением первых установок для промышленного получения сжиженных газов сообщили о возможности применения снега угольной кислоты для лечения кожных заболеваний. В 1910 г. Ф.Н. Гончар опубликовал в печати сообщение о возможности криотерапии с применением жидкого воздуха [63].

В Харькове в 1928 г. по инициативе академика А.Ф. Иоффе был организован Украинский физико-технический институт (УФТИ). Первым директором института стал И.В. Обреимов. В 1930 г. в институте был получен жидкий азот, в 1931 г. — жидкий водород, в 1932 г. — жидкий гелий. С начала 1930-х гг. в г. Харькове начала работу первая в СССР, тогда четвертая в мире, криогенная лаборатория, которую возглавил Л.В. Шубников.

Первые попытки экспериментального исследования влияния низкой температуры на функциональное состояние клеток центральной нервной системы можно найти в работах А.Д. Сперанского в 1935 г., в которых он изучал эффекты замораживания ткани коры головного мозга для лечения эпилепсии [64], что положило начало развитию научного направления в криохирургии (рис. 1.6). Однако возможность использования низкой температуры в медицине оставалась неясной, не было и технических приспособлений, пригодных для применения в клинической медицине.

В 1938 г. вышла книга М.А. Беридзе «К вопросу о применении криотерапии в дерматологии» [65], в которой подробно и образно была описана методика и представлены 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. Толчком к практическому применению результатов экспериментальных исследований А.Д. Сперанского в практике нейрохирургии в России стали публикации I.S. Cooper и A.St. Lee.



**Рис. 1.6.** Алексей Дмитриевич Сперанский (11.01.1888–23.07.1961)

Благоприятным условием для стремительного продвижения в этом направлении послужил тот факт, что в середине прошлого века в России в лаборатории низких температур Института физических проблем Академии наук, которым руководил академик П.Л. Капица, была создана мощная научная и техническая база для разнонаправленного изучения физических явлений при сверхнизких температурах.

В России родоначальниками криохирургии в современном ее понимании были двое ученых: клиницист профессор Э.И. Кандель и крупнейший физик академик А.И. Шальников. Почти одновременно с американцем И.С. Купером Э.И. Кандель заинтересовался возможностями использования сверхнизких температур в нейрохирургии. По его инициативе в начале 1960-х гг. ряд ученых под руководством и при непосредственном участии А.И. Шальникова создали целую серию криохирургических устройств и аппаратов для практического применения. Изучение в экспериментах на животных показало, что криохирургическое воздействие возможно применить в ряде областей медицины: разрушать отдельные участки мозга, подвергать деструкции его опухоли, а также патологические очаги в различных органах человеческого организма.

У российских ученых и разработчиков не было сведений об устройстве криозонда, использованного в США, и конструкция созданного ими зонда, как выяснилось позже, отличалась особенной простотой, миниатюрными размерами и дешевизной. Прибор заполняли жидким азотом, и градиент давления в системе создавался только за счет подключения к отводящему каналу обычного хирургического отсоса. В конечном итоге первый криозонд имел диаметр канюли 2 мм при длине 12,5 см и вакуумную термоизоляцию корпуса иглы. Элементы криозонда соединялись между собой с применением сварки электронным пучком. Вся конструкция предусматривала компенсацию механических напряжений при крайних перепадах температуры и многократной эксплуатации. Высокая хладопроизводительность системы позволяла получить за 6 мин ледяной шар в тканях мозга до 14 мм в диаметре при расходе жидкого азота в 50 мл. Такой криозонд выдержал более 2000 оперативных вмешательств, подвергаясь в течение 15 лет ежедневной дезинфекции и автоклавной стерилизации. В дальнейшем было налажено серийное производство отечественного криозонда. Невольно возникает сравнение с современными дорогостоящими одноразовыми изделиями.

Э.И. Кандель после успешных экспериментов начал осуществлять стереотаксические операции и удаление опухолей головного мозга в клинической практике. Первые итоги проведенных вмешательств были опубликованы им в 1962, 1964 и 1974 г. (рис. 1.7) [66].

Успешное внедрение в клиническую практику криохирургических операций в нейрохирургии и экспериментальное изучение влияния сверхнизких температур на различные органы (легкие, печень, почки, поджелудочную железу) послужили толчком для широкого использования метода криовоздействия в различных областях медицины.

Так, возникшая методика криоэкстракции по удалению хрусталика долгое время успешно применялась С.Н. Федоровым, В.В. Шмелевым, В.П. Артемьевым и др. в офтальмологии [67]. Э.В. Егорова (1968) также использовала криотехнику при операциях по поводу глаукомы. Т.И. Ерошевский применил сверхнизкие температуры при лечении заболеваний роговицы (1970).

Чуть позже был разработан криодеструктор для разрушения небных миндалин, который был устроен проще, чем нейрохирургический прибор, и в наконечник криодеструктора впервые была вмонтирована электрическая спираль для активного оттаивания инструмента после выполнения этапа заморозки. Метод нашел применение в руках многих врачей [68, 69], но результаты имели существенные негативные черты в послеоперационном ведении пациентов с крионекрозом в полости рта. В то же время анализ отдаленных результатов лечения тех случаев, когда разрушение небных миндалин оказывалось неполным, послужил основой нового направления — местной криотерапии хронических воспалительных поражений миндалин глоточного кольца.

Для осуществления криотерапевтических режимов воздействия врачам понадобились приборы с ограничением температурных диапазонов. Поэтому технический поиск был связан с разработкой альтернативных и более «мягких» теплопереносчиков. Удачным решением стало применение осушенной угольной кислоты, подача которой к инструменту осуществлялась из баллона по гибкому шлангу. Со временем, в результате значительных усовершенствований, прибор стал удобен



**Рис. 1.7.** Эдуард Израилевич Кандель (14.08.1923–01.08.1990)

в работе, а его температурные характеристики позволяли применять не деструктивный, а криотерапевтический режим воздействия.

Важную роль криогенная методика сыграла при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы и некоторых местно локализованных форм рака простаты. Для того чтобы существенно повысить мощность аппаратуры при разрушении большого объема тканей, пришлось вернуться к использованию жидкого азота. В результате была создана новая криохирургическая система [70]. Метод трансуретральной криодеструкции, несмотря на значительное число осложнений, до сих пор нередко применяется в урологии для устранения обструктивного синдрома у пациентов старческого возраста.

В 1963–1970 г. успешный опыт криохирургических вмешательств в гинекологии [71], проктологии [72], панкреатологии [73] способствовал широкому распространению метода. Исторически значимой была публикация Э.И. Канделя, Д.Р. Чирешкина и А.И. Шальникова об итогах развития криохирургии и перспективах дальнейших исследований [74], за что авторы были удостоены Государственной премии СССР.

В.И. Фрейдович (1968–1972) впервые в нашей стране применил криометод при оперативных вмешательствах по поводу аденомы предстательной железы. Он осуществлял замораживание аденомы, а затем удалял ее почти бескровно. В 1974 г. автор сообщил о 50 успешных операциях.

В 1972 г. в г. Харькове был организован научно-исследовательский институт проблем криобиологии и криомедицины, что создало идеальные условия для развития криомедицины. Многолетние исследования его коллектива позволили ответить на многие вопросы теории криовоздействия, выработать ясные практические рекомендации по методике применения криовоздействия [75]. В 1974 г. вышла первая монография под редакцией Э.И. Канделя «Криохирургия» [76], обобщившая опыт применения криохирургической технологии в разных областях практической медицины.

В проктологии криохирургический метод в нашей стране был внедрен В.Д. Федоровым (1973) и Г.А. Подоляк (1972), которые успешно использовали криовмешательства при лечении анальных трещин, полипов, кондилом, свищей прямой кишки и геморроя. Положительный эффект был отмечен при лечении геморроя, когда разрушение геморроидальных узлов с помощью криодеструктора осуществляется достаточно безболезненно и эффективно. В.Д. Федоров с сотрудниками осуществлял также криодеструкцию злокачественных опухолей прямой кишки в неоперабельных случаях и получал положительные результаты [72].

Впоследствии это направление успешно развивал в Сибири В.К. Якушенко, который выполнил криодеструкцию геморроидальных узлов у 88 пациентов и опухолей прямой кишки у 177 неоперабельных больных. А.Н. Кабанов пытался применить криометоды для лечения рака желудка и опухолей кожи. В.Ф. Собонович (1987) с целью излечения больных с бронхиальной астмой у 12 больных осуществил бесконтактную криодеструкцию синокаротидной зоны, а Б.Н. Соколов — поясничную десимпатизацию при лечении эндартерита (1987). Б.П. Сандомирский и И.П. Исаев (1987) в Харькове использовали криохирургический метод при лечении ожогов.

Л.К. Куликовым в 1987—1988 гг. были выполнены экспериментальные и клинические исследования, в которых автором изучались возможности лечения злокачественной гипертонии деструкцией надпочечников с помощью бесконтактной криодеструкции. Разработанная им методика положительно зарекомендовала себя, поскольку оперативное вмешательство имело ряд преимуществ: простота, отсутствие кровотечения во время операции и отсутствие возможных серьезных осложнений из-за повреждения соседних органов (нижняя полая вена, аорта). Такую же методику криодеструкции после удаления инсулиномы применил и В.А. Непомнящий (1987).

Первую операцию криодеструкции надпочечника при синдроме Иценко—Кушинга в 1999 г. выполнила группа врачей в больнице РАН Санкт-Петербурга.

Детально в эксперименте изучили воздействие сверхнизких температур на поджелудочную железу Н.В. Мерзликин в Томске и А.А. Шалимов в Киеве. Было установлено, что криовоздействие при температурах от  $-140$  до  $-196$  °С приводит к разрушению ткани железы. Исследование криодеструкции поджелудочной железы при экспериментальном остром деструктивном панкреатите (Мерзликин Н.В., Комкова Т.Б.) позволило установить, что криодеструкция разрушенных участков железы обрывает течение патологического процесса, снимает ферментную токсемию и ведет в большинстве случаев к выздоровлению больного. По мнению Б.И. Альперовича и А.А. Шалимова, применение методики криодеструкции при остром деструктивном панкреатите в первые трое суток развития процесса, до развития забрюшинной флегмоны, позволяет излечить больного. Использование методики в клинической практике у 40 больных позволило значительно снизить летальность при этом серьезном заболевании.

Т.Б. Комкова разработала в эксперименте методику денервации поджелудочной железы с помощью криодеструкции. Она установила,

что в клинической практике криодеструкция ведет к разрушению нервных элементов железы, и при использовании разработанной ею методики происходят денервация железы и устранение болевого синдрома. Методика была использована при лечении 40 больных с хроническим болевым и псевдоопухолевым панкреатитом с хорошими результатами. М.Д. Ханевич и Г.М. Манихас успешно применяли криохирургию в различных областях онкологии, в том числе и при лечении рака поджелудочной железы [77].

Э.И. Кандель, В.В. Яворский, Н.Н. Трапезников с сотрудниками достаточно широко использовали криометоды в онкологии. В первую очередь это относится к разрушению опухолей кожи: гемангиом и меланом. Много сделано для изучения и совершенствования метода криохирургического воздействия при больших и гигантских гемангиомах у детей Д.Д. Мельник, которая использовала воздействие жидким азотом на опухоли с применением никелида титана в качестве аккумулятора хладагента (2000).

От момента зарождения криохирургии до настоящего времени систематическая исследовательская и новаторская техническая работа проводится в НМИЦ им. Н.Н. Блохина, где сформировалась научная онкологическая школа, имеющая в арсенале лечения криогенную технологию. Особенная заслуга в этом принадлежит профессору А.И. Пачесу, его коллегам и ученикам (рис. 1.8) [78].

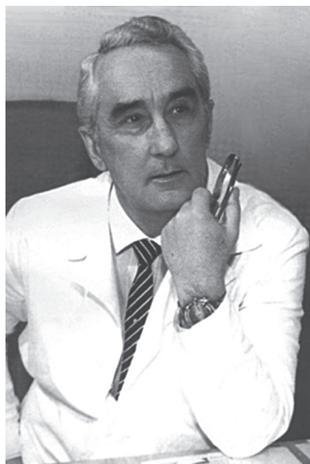


Рис. 1.8. Александр Ильич Пачес

В настоящее время этот метод применяется практически во всех онкологических учреждениях России. Другая, также московская группа, углубленно изучала основы теплофизики и технические возможности криогенного лечения опухолевых поражений в педиатрической практике и в дерматологии. Под руководством профессора В.В. Шаfranова был разработан метод комбинированной СВЧ-криодеструкции келоидных рубцов и обширных гемангиом, изучены закономерности морфогенеза и механизмы регенерации, характерной для заживления очагов крионекроза [61]. Начиная с 1970 г. проблему криохирургии печени и поджелудочной железы изучали в Сибирском госу-

дарственном медицинском университете в Томске. Под руководством профессора Б.И. Альперовича были выполнены все-сторонние технические, экспериментальные и клинические исследования (рис. 1.9) [79–81]. Тщательное изучение гистологических препаратов позволило получить полную картину морфологической перестройки паренхимы печени после криодеструкции. Уже в то время авторами была отмечена гистотипичность регенерации: замещение зоны крионекроза не столько рубцовой тканью, сколько тканевыми клетками с соответствующей гистологической принадлежностью [81].

На базе Сибирского физико-технического института им. В.Д. Кузнецова были созданы КХА и инструменты, сочетающие эффекты криводействия, низкочастотной и ультразвуковой вибрации. Данная конструкция в общих чертах повторила первые модели криоаппаратов, но имела конкретное предназначение для выполнения вмешательств на печени и поджелудочной железе. Эта система применялась в Сибирском гепатологическом центре, где в течение 25 лет было оперировано 170 пациентов с опухолевыми и паразитарными поражениями печени.

В 1975 г. в Центральном научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии в Москве были выполнены первые операции криодеструкции злокачественных опухолей костей [82]. С 1976 г. начались работы в этом направлении в Астрахани, которые не прекращаются и в настоящее время. Основным способом криодеструкции был избран открытый контакт жидкого азота с поверхностью костной полости, а также распыление по поверхности резекции кости с целью достижения полного антибластического эффекта. Благодаря большому клиническому опыту и сочетанию его с умелым и обоснованным применением криогенной технологии под руководством профессора Н.П. Демичева сформировалась школа его последователей и учеников, занимающая в настоящее время лидирующее положение во внедрении криогенной технологии в ортопедической практике в России. Опыт коллектива обобщен в серии публикаций и монографий [83, 84]. Автор также показал, что гистологическая верификация опухоли возможна



**Рис. 1.9.** Борис Ильич Альперович

после выполнения криодеструкции, что позволяет на практике выполнять эксцизионную биопсию после криогенной девитализации опухолевой ткани.

В 1981 г. в стоматологии для лечения остеогенных опухолей челюсти С.Д. Сидоров успешно применил методику многократной и повторной (до 5 раз) открытой обработки опухоли с недельными интервалами и во всех случаях добился полного излечения пациентов.

В Барнауле профессора В.А. Кожевников [85] и Е.В. Кожевников [86] провели исследовательскую и клиническую работу по внедрению криохирургии в общехирургическую практику, в дерматологию, онкологию и ортопедию. В совместной работе с морфологами ими было показано, что криогенное воздействие на очаги поражения при деформирующем артрозе создает условия для восстановления гиалинового хряща. Хорошие результаты были получены при применении криогенных воздействий в гнойной хирургии при вторичной хирургической обработке инфицированных ран [87].

В Екатеринбурге профессор В.А. Козлов с учениками внедрила в общехирургическую практику методику криоденервации для лечения острых заболеваний органов брюшной полости, купирования ишемического синдрома при облитерирующих заболеваниях сосудов нижних конечностей [88]. Одновременно профессор Н.Л. Кузнецова [89] применила криогенную технику для коррекции состояния вегетативной нервной системы в общеврачебной практике. Криовоздействие на активные точки получило распространение как криорефлексотерапия [89].

Появление новых малоинвазивных криохирургических систем, в которых используются тонкие криозонды, потребовало дополнительных исследований [90, 91]. Традиционные гистологические и термометрические исследования были дополнены изучением цитодеструктивных свойств низкой температуры на культурах раковых клеток, в многослойных клеточных моделях в Институте цитологии Российской академии наук (РАН), в математическом моделировании и в клинической практике. Это позволило более четко оценить характеристики ледяного шара, прогнозировать местные осложнения и яснее определить круг показаний к криохирургическим операциям.

Следующим значительным шагом стало понимание механизмов стимулирующего действия низкой температуры на патологически измененные ткани, что составляет основу криотерапии. Результаты совместного исследования показали, что при программированном

криостатировании нативной кожи в ее клеточном составе происходит существенная перестройка: ускоренный апоптоз дифференцированных кератиноцитов и интенсивное размножение стволовых клеток [92]. Это объясняет гистотипичность регенерации после криохирургических операций.

В середине 1970-х и начале 1980-х гг. в СССР криодеструкция стала широко применяться в кардиохирургии для абляции аритмогенных зон в сердце, отвечающих за развитие тахиаритмий, в том числе фибрилляции предсердий (Бредикис Ю.Ю., Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш.) [93, 94]. В дальнейшем авторы использовали криоабляцию для деструкции опухолей сердца и создания атриовентрикулярной блокады при операциях на открытом сердце.

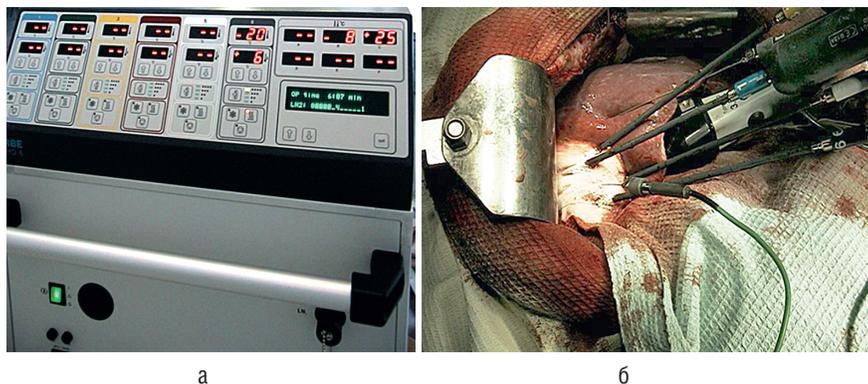
В 2000 г. в России было организовано криохирургическое общество. С 2001 г. в различных городах ежегодно проходят общероссийские научные конференции, в которых принимают участие и зарубежные криохирурги. С 1985 г. выходит журнал «Криобиология», с 2001 г. в Нижнем Новгороде доктором медицинских наук В.И. Коченовым издается сборник работ «Медицинская криология». В 2008 г. в Санкт-Петербурге создан Международный институт криомедицины, в 2009 г. там же, в Санкт-Петербурге, прошел 15-й Всемирный конгресс Международного общества криохирургии. Работа криохирургов России тесно интегрирована с Международным обществом криохирургии, исследованиями и клиническим опытом хирургов других стран.

В марте 2009 г. при поддержке академиком РАМН В.С. Савельева и Л.А. Бокерии была создана секция «Российское криохирургическое общество» при Общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов», сопредседателями которой стали А.В. Чжао (Москва) и Н.Л. Кузнецова (Екатеринбург). В марте 2013 г. была создана региональная общественная организация специалистов по криомедицине «Профессиональное сообщество криохирургов». К 2014 г. Сообщество уже открыло отделения в Томске, Санкт-Петербурге, Волгограде. С 2014 г. выходит журнал «Высокотехнологическая медицина» (главный редактор — профессор А.В. Чжао), который позиционируется как издание криохирургического сообщества.

Вклад российских ученых и клиницистов в разработку и внедрение криометодик в широкую медицинскую практику представляет большую ценность для всего мира. Этому во многом способствовали создание оригинальных систем и аппаратов для криохирургических операций и положительные результаты, полученные при их использовании.

## РАЗВИТИЕ КРИОХИРУРГИИ В ИНСТИТУТЕ ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В. ВИШНЕВСКОГО

В Институте хирургии имени А.В. Вишневского криохирургия применяется с начала 2000 г. [95, 96]. Применение данной методики при новообразованиях печени было начато с помощью установки ERBE CRYUO 6 (Германия). Криодеструкция при помощи установки ERBE CRYUO 6 была возможна как из классических, так из чрескожных доступов под ультразвуковым наведением (рис. 1.10).



**Рис. 1.10.** Установка ERBE CRYUO 6 (Германия) (а). Этап операции: в опухоль печени установлены 4 криозонда и термопара (б)

Нами было отмечено, что с применением данной установки невозможно было добиться заявленной производителем температуры, чаще охлаждение опухоли ограничивалось  $-50^{\circ}\text{C}$ . Криозонды имели значительный диаметр, что диктовало необходимость практически всегда дополнительно использовать локальные гемостатические средства ввиду кровотечения из канала после извлечения криозонда, что послужило причиной развития таких осложнений, как внутрибрюшное кровотечение, абсцессы печени, тромбоз нижней полой вены, почечная недостаточность, асцит. Все это, включая значительную продолжительность циклов активной заморозки и размораживания, послужило причиной отказа от использования данного аппарата.

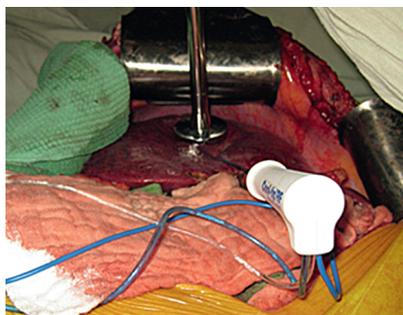
С 2007 г. в институте успешно применяется отечественный прибор «Крио-МТ» (рис. 1.11). Криодеструкция была проведена у 38 больных раком поджелудочной железы, у 30 — первичным и метастатическим



**Рис. 1.11.** Аппарат «Крио-МТ» (а). Набор рабочих насадок (б)

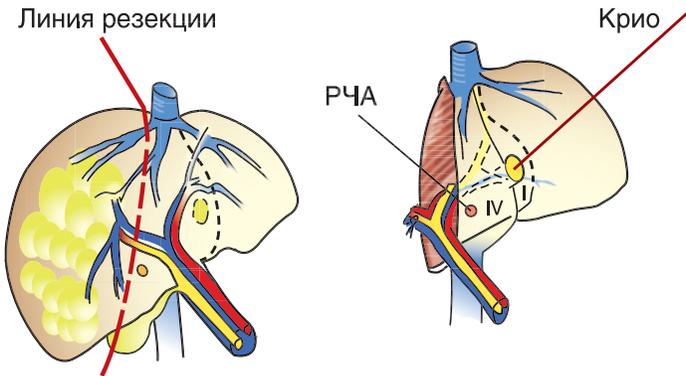
раком печени, у 1 — раком почки, у 9 — альвеококкозом печени и брюшной полости [97, 98].

При необходимости возможно сочетание криоабляции с другими методами локальной деструкции, например с РЧА. Такие вмешательства были выполнены у 8 пациентов (рис. 1.12, 1.13).



**Рис. 1.12.** Этап операции. Сочетание криодеструкции поверхностного образования, расположенного на крупной вене, с радиочастотной абляцией интрапаренхиматозного очага

Начиная с 2013 г. в институте начато применение нового КХА КРИО-01 «ЕЛАМЕД», разработанного на Елатомском Рязанском приборном заводе совместно с компанией «Биомедстандарт», принципиально отличающегося от выпускаемой ими ранее установки «Крио-МТ», созданного на базе криоаппарата «Крио-Пульс» (рис. 1.14).



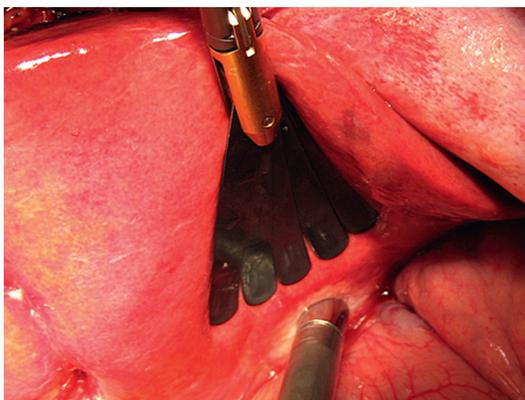
**Рис. 1.13.** Комбинация правой гемигепатэктомии с радиочастотной абляцией небольшого интрапаренхиматозного вторичного очага и криодеструкцией образования, расположенного непосредственно на левой ветви воротной вены



**Рис. 1.14.** Криоаппарат «КРИО-01» (а). Этап операции (активная заморозка) (б)

В новой установке учтены недостатки предыдущих приборов, кроме того, она оснащена криозондами и для лапароскопических вмешательств (рис. 1.15).

Важно отметить, что лауреатами премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2014 г. «За разработку и внедрение инновационных технологий лечения опухолей печени и поджелудочной железы методами криохирургии» стали Б.И. Альперович, В.А. Кубышкин, В.А. Вишневский, А.В. Чжао, Ю.И. Патютко, Н.В. Мерзликин, Г.М. Манихас, М.Д. Ханевич, О.П. Семенова, Д.И. Цыганов (рис. 1.16).



**Рис. 1.15.** Этап лапароскопической операции с применением криоаппарата «КРИО-01»



**Рис. 1.16.** Лауреаты премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2014 г. «За разработку и внедрение инновационных технологий лечения опухолей печени и поджелудочной железы методами криохирургии»

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крихирургия как метод, возникший в XIX столетии и недавно дополненный новыми технологиями визуализации, является быстро развивающимся направлением в хирургии.

Ожидается, что крихирургия, в особенности чрескожная холодовая деструкция, станет практичным и эффективным методом лечения рака на различных стадиях.

Сегодня крихирургия применяется при лечении злокачественных новообразований как в виде отдельного метода, так и в качестве дополнения к другим методам лечения и, безусловно, стала важным оружием в комплексной борьбе с раком. Криодеструкция должна рассматриваться как разумная альтернатива существующим хирургическим методам, а в некоторых случаях — как компонент комбинированного лечения злокачественных опухолей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Большая медицинская энциклопедия: в 30 т. / под ред. Б.В. Петровского. М.: Советская Энциклопедия, 1980. 3-е изд. Т. 12. С. 7–15.
2. Васильев С.А., Песня-Просолов С.Б. Применение крихирургического метода в нейрохирургии. Обзор литературы // Нейрохирургия. 2009. № 4. С. 63–70.
3. Xu K., Korpan N., Niu L. History of Cryosurgery // Modern cryosurgery for cancer. World Scientific. 2012. P. 3–27.
4. Gage A.A. History of cryosurgery // Sem. Surg. Oncol. 1998. Vol. 14. P. 99–109.
5. Arnott J. On the treatment of cancer by the regulated application of an anaesthetic temperature. London: Churchill, 1851.
6. Bird H., Arnott J. (Aberdeen), 1797–1883, a pioneer in refrigeration // Anaesthesia. 1949. Vol. 4. P. 10–17.
7. Cailletet L. Recherches sur la liquefaction des gaz // Ann. Chemie Physique. 1878. Vol. 15. P. 132–144.
8. Pictet R. Memoire sur la liquefaction de l'oxygene // Ann. Chemie Physique. 1878. Vol. 13. P. 145–227.
9. White A.C. Liquid air: its application in medicine and surgery // Med. Rec. 1899. Vol. 56. P. 109–112.
10. Whitehouse H. Liquid air in dermatology: its indications and limitations // JAMA. 1907. Vol. 49. P. 371–377.
11. Bowen J.T., Towle H.P. Liquid air in dermatology // Med. Surg J. 1907. Vol. 157. P. 561.
12. Pusey W. The use of carbon dioxide snow in the treatment of naevi and other lesions of the skin // JAMA. 1935. Vol. 49. P. 1354–1356.

13. Hall-Edwards J. Carbon Dioxide Snow: its Therapeutic Uses. London: Simpkin, Marshall, Hamilton, Kent. 1913.
14. Cranston-Low R. Carbonic Acid Snow as a Therapeutic Agent in the Treatment of Disease of the Skin. Edinburgh; London: William Green, 1911.
15. Bracco D. The historic development of cryosurgery // *Clin. Dermatol.* 1990. Vol. 8. P. 1–4.
16. Gold J. Liquid air and carbonic acid snow: therapeutic results obtained by dermatologists // *N.Y. Med J.* 1910. Vol. 92. P. 1276–1277.
17. Grimmett R. Liquid nitrogen therapy. Histologic observations // *Arch. Dermatol.* 1961. Vol. 83. P. 563–567.
18. Allington H. Liquid nitrogen in the treatment of skin diseases // *Calif. Med.* 1950. Vol. 72. P. 153–155.
19. Cooper I.S. Cryogenic surgery. A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues // *N. Engl. J. Med.* 1963. Vol. 263. P. 741–749.
20. Das K., Benzil D.L., Rovit R.L. Irving S Cooper (1922–1985): a pioneer in functional neurosurgery // *J Neurosurg.* 1998. Vol. 89. P. 865–873.
21. Zacarian S. Cryogenics: the cryolesion and the pathogenesis of cryonecrosis / In: S.A. Zacarian, ed. *Cryosurgery for Skin Cancer and Cutaneous Disorders.* St Louis: Mosby, 1985. Vol. 1–30.
22. Amoils S.P. The Joule Thomson cryoprobe // *Arc. Ophthalmol.* 1967. Vol. 78. P. 201–207.
23. Onik G., Narayan P., Vaughan D. et al. Focal ‘nerve-sparing’ cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency // *Urology.* 2002. Vol. 60. P. 109–114.
24. Bahn D., Lee F., Silverman P. et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven-year follow-up // *Clin. Prostate Cancer.* 2003. Vol. 2. P. 111–114.
25. Cohen J. Cryosurgery of the prostate techniques and indications // *Review in Urology.* 2004. Vol. 6. P. S21–26.
26. Zhou X.D., Tang Z.Y. Cryotherapy for primary liver cancer // *Semin. Surg. Oncol.* 1998. Vol. 14. P. 171–174.
27. Seifert J., Heintz A., Junginger T. Cryotherapy for primary and secondary liver tumors // *Zentralbl. Chir.* 2002. Vol. 127. P. 275–281.
28. Mala T., Edwin B., Mathisen Q. et al. Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumor control // *Scand. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 39. P. 571–578.
29. Adam R., Akpınar E., Johann M. et al. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors // *Ann. Surg.* 1997. Vol. 225. P. 39–50.
30. Lezoche E., Paganini A., Feliciott F. et al. Ultrasound-guided laparoscopic cryoablation of hepatic tumors: preliminary report // *World J. Surg.* 1998. Vol. 22. P. 829–835.
31. Nakazaki H., Watanabe M., Hasebe Y. et al. Percutaneous cryosurgery for liver tumors // *Gan To Kagaku Ryoho.* 2001. Vol. 28. P. 1599–1602.
32. Xu K.C., Niu L.Z., He W.B. et al. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 9. P. 2686–2689.

33. Maiwand M., Asimakopoulos G. Cryosurgery for lung cancer: Clinical results and technical aspects // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2004. Vol. 3. P. 143–150.
34. Kawamura M., Izumi Y., Tsukada N. et al. Percutaneous cryoablation of small pulmonary malignant tumors under computed tomographic guidance with local anesthesia for nonsurgical candidates // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006. Vol. 131. P. 1007–1013.
35. Niu L.Z., Xu K.C. et al. Percutaneous cryosurgery for patients with advanced non-small cell lung cancer // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007. Vol. 6. P. 451–452.
36. Wang H.W., Zhang Y.Q., Luo J. et al. Percutaneous lung cancer cryotherapy guided by computer tomography. 2004. Vol. 27. P. 311–314 (Chinese).
37. Korpan N.N. Pancreas cryosurgery / In: N.N. Korpan, ed. *Basics of Cryosurgery*. Wein NewYork: Springer-Verlag, 2001. P. 151–154.
38. Xu K.C., Niu L.Z., Hu Y.Z. et al. A pilot study on combination of cryosurgery and I25iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. P. 1477–1640.
39. Sabel M.S., Nehs M.A., Su G. et al. Immunologic response to cryoablation of breast cancer // *Breast. Cancer Res. Treat.* 2005. Vol. 90. P. 97–104.
40. Kaufman C.S., Rewcastle J.C. Cryosurgery for breast cancer // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2004. Vol. 3. P. 165–175.
41. Staren E.D., Sabel M.S., Gianakakis L.M. et al. Cryosurgery of breast cancer // *Arch. Surg.* 1997. Vol. 132. P. 28–33.
42. Delworth M.G., Pisters L.L., Fornage B.D. et al. Cryotherapy for renal cell carcinoma and angiomyolipoma // *J. Urol.* 1996. Vol. 155. P. 252–254.
43. Rukstalis D.B., Khorsandi M., Garcia F.U. et al. Clinical experience with open renal cryoablation // *Urology.* 2001. Vol. 57. P. 34–39.
44. Gill I.S., Matin S.F., Desai M.M. et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients // *J. Urol.* 2003. Vol. 170. P. 64–68.
45. Moon T.D., Lee F.T., Hedican S.P. et al. Laparoscopic Cryoablation under Sonographic Guidance for the Treatment of Small Renal Tumors // *J. Endourol.* 2004. Vol. 18. P. 436–440.
46. Harada J., Dohi M., Mogami T. et al. Initial experience renal cryosurgery under the guidance of a horizontal open MRI system // *Radiation Med.* 2001. Vol. 19. P. 291–296.
47. Sewell P.E., Howard J.C., Shingleton W.B. et al. Interventional magnetic resonance image-guided percutaneous cryoablation of renal tumors // *South Med. J.* 2003. Vol. 96. P. 708–710.
48. Shingleton W.B., Sewell P.E.Jr. Cryoablation of renal tumours in patients with solitary kidneys // *BJU Int.* 2003. Vol. 92. N. 3. P. 237–239.
49. Gore J.L., Kim H.L., Schulam P. Initial experience with laparoscopically assisted percutaneous cryotherapy of renal tumors // *J. Endourol.* 2005. Vol. 19. P. 480–483.
50. Kodama Y., Abo D., Sakuhara Y. et al. MR-guided percutaneous cryoablation for bilateral multiple renal cell carcinomas // *Radiat. Med.* 2005. Vol. 23. P. 303–307.

51. Cowan B.D. Myomectomy and MRI-directed cryotherapy // *Semin. Reprod. Med.* 2004. Vol. 22. P. 143–148.
52. Dori M., Harada J., Mogami T. et al. MR-guided transvaginal cryotherapy of uterine fibroids with a horizontal open MRI system: initial experience // *Radiation. Med.* 2004. Vol. 22. P. 391–397.
53. Zupi E., Piredda A., Marconi D. et al. Directed laparoscopic cryomyolysis: a possible alternative to myomectomy and/or hysterectomy for symptomatic leiomyomas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 190. P. 639–643.
54. Zreik T.G., Rutherford T.J., Palter S.F. et al. Cryomyolysis, a new procedure for the conservative treatment of uterine fibroids // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 1998. Vol. 5. P. 33–38.
55. Duleba A.J., Heppard M.C., Soderstrom R.M. et al. A randomized study comparing endometrial cryoablation and rollerball electroablation for treatment of dysfunctional uterine bleeding // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2003. Vol. 10. P. 17–26.
56. Joosten J.A., Van Muijen G.N., Wobbes T. et al. TJM in vivo destruction of tumor tissue by cryoablation can induce inhibition of secondary tumor growth: an experimental study // *Cryobiology.* 2001. Vol. 41. P. 49–58.
57. Matsumura K., Misao A., Saji S. et al. Antitumor immunity in the relatively early period after cryosurgery. Experimental study using rats metastasizing mammary tumor // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 1983. Vol. 84. P. 1130–1137 (Japanese).
58. Miya K., Saji S., Morita T. et al. Immunological response of regional lymph nodes after cryosurgery in rats // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 1986. Vol. 87. P. 273–277 (Japanese).
59. Ikekawa S. Cryochemotherapy. An animal experiment and clinical evidence / In: N.N. Korpan, ed. *Basics of Cryosurgery.* Wein; NewYork: Springer-Verlag, 2001. P. 25–30.
60. Mir L., Rubinsky B. Treatment of cancer with cryochemotherapy // *Br. J. Cancer.* 2002. Vol. 86. P. 658.
61. Baust J.G., Gage A.A., Clarke D. et al. Cryosurgery: a putative approach to molecular-based optimization // *Cryobiology.* 2004. Vol. 48. P. 190–204.
62. Демичев Н.П. Развитие криогенного метода в костной онкологии // *Вестник хирургии.* 1986. Т. 136. № 5. С. 139–143.
63. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В. и др. Келоидные рубцы. Новые технологии лечения. Ч. 2. М.: РАЕН, 2009. 191 с.
64. Сперанский А.Д. Элементы построения теории медицины. М.; Л., 1935.
65. Беридзе М.А. К вопросу о применении криотерапии в дерматологии. Тбилиси, 1938. 40 с.
66. 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.
67. Шмелева В.В. Хирургия катаракты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1970. 16 с.

68. Потапов И.И., Рудня П.Г., Тарлычева Л.С., Шеврыгин Б.В. Крихирургия в оториноларингологии. М.: Медицина, 1975. 186 с.
69. Чернышук В.И., Иськив Б.Г. Крихирургическое лечение в оториноларингологии (итоги 30-летней работы). Хмельницкий, 2009. 32 с.
70. Шалимов А.И., Зюкин Н.А., Гдовский В.А. и др. Криодеструктор предстательной железы // Медицинская техника. 1970. № 2. С. 55–57.
71. Грищенко В.И., Сандомирский Б.П., Бабийчук Г.О. Застосування холоду в медицині. К.: Здоров'я, 1989. 40 с.
72. Федоров В.Д., Дульцев Ю.В. Проктология. М.: Медицина, 1984. 383 с.
73. Альперович Б.И., Парамонова П.М., Мерзликин Н.В. Крихирургия печени и поджелудочной железы. Томск, 1985. 125 с.
74. Кандель Э.И., Чирешкин Д.Р., Шальников А.И. Итоги развития крихирургии и перспективы дальнейших исследований // Вестник АН СССР. 1978. № 3. С. 3–13.
75. Практическая криомедицина / Под ред. В.И. Грищенко. Киев, 1987.
76. Кандель Э.И. Пути развития крихирургии // Крихирургия; под ред. Э.И. Канделя. М.: Медицина, 1974. С. 7–14.
77. Ханевич М.Д., Манихас Г.М. Крихирургия рака поджелудочной железы. СПб.: Аграф+, 2011. 226 с.
78. Птуха Т.П. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи. М., 1978. 69 с.
79. Старков Ю.Г., Шишин К.В. Крихирургия очаговых поражений печени (обзор литературы) // Хирургия. 2000. № 7. С. 53–59.
80. Альперович Б.И. Хирургия печени и желчных путей. Томск, 1997. 605 с.
81. Альперович Б.И. Исторический очерк крихирургии в России // Достижения криомедицины: материалы Международного симпозиума. СПб., 2001. С. 4–21.
82. Андрианов В.Л., Писаревский А.А., Кулиев А.М., Войтына С.В. Гемостатический эффект глубокого замораживания при оперативном лечении доброкачественных опухолей и пограничных заболеваний // Восстановительное лечение при доброкачественных опухолях костей и пограничных заболеваниях: сб. тр. ЦИТО. М., 1975. С. 124–127.
83. Демичев Н.П., Горбатенко А.И. Крихирургия опухолей костей нижних конечностей. Астрахань: Изд-во «АКРА», 2006. 194 с.
84. Демичев Н.П., Войнов С.А. Крихирургия гигантоклеточных опухолей костей. Астрахань: Волга, 2009. 174 с.
85. Кожевников В.А. Крихирургический метод лечения в детской и взрослой онкологической практике // Хирургия. 1985. № 7. С. 125–129.
86. Кожевников Е.В. Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава с использованием артроскопической криотехнологии: дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 2005. 39 с.
87. Боженков Ю.Г., Иванов В.М. Криогенный метод в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Омск, 1988. 20 с.

88. Козлов В.А., Козлов И.В., Овчинников В.И. и др. Криотехнологии в хирургии. Екатеринбург, 2001. 17 с.
89. Кузнецова Н.Л. и др. К механизмам функциональной криомедицины // 15-й Всемирный Конгресс Международного общества криохирургии 1–6 октября 2009 г., Санкт-Петербург. С. 110–111.
90. Granov A.M., Prokhorov D.G., Andreev A.P. et al. 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.
91. Прохоров Д.Г. Оптимизация криогенного разрушения опухолей и оценка роли ультразвукового мониторинга при криохирургических вмешательствах: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 22 с.
92. Raydan M., Shubin N.A., Blinova M.I. et al. The effect of low temperature on human skin cells, in vitro: 15th World Congress International Society of Cryosurgery in 1–4 October 2009, Saint-Petersburg, Russia. P. 54–55.
93. Ревিশвили А.Ш. Электрофизиологическая диагностика и хирургическое лечение наджелудочковых тахикардий: дис. ... д-ра мед. наук. 1989.
94. Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш. и др. Использование криогенного метода в диагностике и лечении нарушений ритма сердца // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1981. № 7. С. 109–112.
95. Старков Ю.Г., Вишневский В.А., Шишин К.В., Ионкин Д.А. Современная методика криодеструкции при метастатических поражениях печени // Материалы III Российско-германского симпозиума «Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения метастатического рака печени». М., 2001. С. 149–152.
96. Старков Ю.Г., Вишневский В.А., Шишин К.В. и др. Криохирургия очаговых поражений печени // Анналы хирургической гепатологии. 2002. Т. 2. № 2. С. 28–34.
97. Чжао А.В., Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И. и др. Возможность использования криолизиса при первичном и метастатическом раке печени // Материалы XX Юбилейного Международного Конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». Донецк, 2013, сентябрь 18–20. С. 54–55.
98. Zhao A.V., Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I. et al. Criodestruction technology for liver and pancreatic malignancies // 10<sup>th</sup> Congress E-AHPBA. 29<sup>th</sup>–1<sup>st</sup> May. Belgrade. Serbia. Book of abstracts. 2013. P. 304–349.