

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАНИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР В НЕЙРООНКОЛОГИИ**С.Б. Песня-Прасолов, С.А. Васильев**

ФГБУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Рассматривается история и современные возможности применения ультранизких температур в нейроонкологии и нейрохирургии, этапы внедрения криохирургии в хирургию опухолей головного мозга как в мире, так и в России. Освещаются возможности современного контроля за процессом криовоздействия и перспективные методы. Рассмотрены основные механизмы криовоздействия на клетку, ткань и сосудистое русло, различные параметры криодеструкции, а также технические факторы, которые могут повлиять на результат криодеструкции. Освещен вопрос криоиммунологических механизмов.

Ключевые слова: криохирургия: обзор, криодеструкция, крио-иммунология, замораживание, механизмы замораживания.

There are considered the history and modern possibilities of the usage of ultralow temperature in Russian and World neuro-oncology and neurosurgery (especially for brain tumor removal), the phases of cryosurgery development. The cryotherapy control and its perspective methods are showed. Also there are reviewed main mechanisms of freezing influence on cells, tissues and vasculature, different parameters of cryo-destruction. This article reports about technical factors and possibilities of their influence on the result of cryo-destruction. Cryo-immunology mechanisms are included.

Key words: cryosurgery: A review, cryo-destruction, cryo-immunology, freezing, mechanisms of cryotherapy.

Впервые использование низких температур для разрушения тканей предложил Dr. James Arnott of Brighton в 1845—1851 гг. (Англия), когда им был создан криоаппликатор, содержащий ледяную крошку замороженного солевого раствора, достигающий температуры от -18°C до -24°C . Применяя этот метод для лечения рака молочной железы и шейки матки, автор получил положительные результаты: обратное развитие опухоли, уменьшение боли и кровотечения [15]. Аналогичному лечению были подвергнуты пациенты с головной болью, межреберной невралгией, рожистым воспалением [16]. За эти исследования он был награжден золотой медалью на Лондонской выставке в 1851 г. Однако предложенный криоаппликатор был неудобен в использовании и имел очень низкую холодопроизводительность [18].

Криохирургическое воздействие для лечения опухолей и абсцессов головного мозга одним из первых применил в 1938 г. американский нейрохирург из Филадельфии Temple Fay, имплантировав металлические капсулы, соединенные с внешней охлаждающей системой иригации. В результате этого было отмечено уменьшение размера опухоли. Работа Т. Fay была прервана Второй мировой войной и опубликована только в 1959 г. [63]. Наряду с этим Т. Fay разрабатывал методику общего охлаждения организма и больше известен именно как основоположник метода гипотермии [25]. Т. Fay был одним из основателей American Association of Neurological Surgeons [37].

Первую попытку применения криохирургического метода при глиальных опухолях (три наблюдения) осуществил George Frederick Rowbotham в 1959 г. G.F. Rowbotham использовал канюлю, через которую циркулировал охлажденный 95% спирт, с температурой на конце канюли — -20°C . По завершению криовоздействия в опухоли вокруг канюли был обнаружен незначительного

размера некроз, что не оказало существенного влияния на рост опухоли и больные умерли от продолженного роста новообразования. Однако отсутствие осложнений дало основания считать эту процедуру безопасной [49].

В 1959 г. С. Tytus спроектировал зонд, основанный на использовании фреона как хладагента, при применении которого были созданы очаги деструкции до 1 см в диаметре в головном мозге и гипофизе собак [61]. Эти исследования подготовили направление для следующего важного шага.

Основоположником применения криохирургического метода в нейрохирургии по праву считается американский нейрохирург Irving Cooper, который совместно с инженером Arnold Lee создали и в 1961 г. впервые применили криозонд, охлаждающийся с помощью жидкого азота [22]. Ими был создан специальный криохирургический аппарат, основанный на циркуляции жидкого азота, поступающего по цилиндрической канюле на конец рабочего криозонда-манипулятора и охлаждающего его до -190°C — -196°C . Удаление паров азота осуществлялось с помощью обычного медицинского аспиратора. Установка была снабжена набором от 6 до 12 зондов разного диаметра (от 2,2 до 10,5 мм) и использовалась для разрушения опухолей мозга, а также подкорковых ядер при заболеваниях стриопаллидарной системы [21]. Эти работы способствовали бурному развитию исследований в области применения ультранизких температур и клиническому использованию криоинструментов: только за 1965 г. было опубликовано 7 работ по применению криодеструкции для лечения опухолей головного мозга [46].

Robert W. Rand применил холодовую деструкцию для лечения опухолей гипофиза в 1964 г., используя трансназальный доступ и стереотаксический метод [46].

Почти одновременно с Irving Cooper, в СССР нейрохирург Э.И. Кандель заинтересовался возможностями криодеструкции. В Институте физических проблем АН СССР (Москва) академиком А.И. Шальниковым совместно с Э.И. Канделем в 1962 г. была создана серия оригинальных криохирургических устройств и аппаратов для практического применения. Общий принцип прибора совпадал с аппаратом I.S. Cooper. Основные части прибора — тонкая металлическая трубка (канюля) с наружным диаметром 2 мм и резервуар из термостойкого пенопласта, в который заливали жидкий азот. Хладагент поступал по внутренней трубке к рабочей части криозонда и, переходя в газообразное состояние, удалялся по внешнему контуру аспиратором. Пользуясь стереотаксическим методом, канюлю вводили в заданную структуру мозга [4]. Другая модель этого прибора, разработанная в 1970 г., позволяла замораживать значительные объемы опухолевой ткани (до 50–55 мм в диаметре) [4]. В НИИ неврологии РАМН (Москва) для проведения трансназальной стереотаксической криохирургии аденом гипофиза до настоящего времени применяют криоаппарат Шальникова [39].

С 1964 г. в Институте нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова (Киев) начали применять криоаппарат Шальникова для лечения функциональных расстройств. И совместно с Институтом физики низких температур (Харьков) и Институтом физики АН Украины (Киев) приступили к разработке и созданию серии криоинструментов с диаметром канюли 2–3 мм. За данную разработку О.А. Лапоногов и сотрудники Института физики АН Украины в 1972 г. награждены Золотой медалью на международной выставке в Лейпциге [6]. На основе собственного криоприбора была разработана методика криодеструкции глубинных опухолей мозга, начали применять криодеструкцию при хирургии аденомы гипофиза и для криотромбирования артериовенозных мальформаций [12].

Работы по трансназально-трансфеноидальной криохирургии аденом гипофиза продолжаются и в настоящее время, при этом используют криозонд КМ-16 конструкции Б.В. Веркина, В.И. Сипитого и Б.Н. Муринец-Маркевича с медицинской закисью азота в качестве хладагента [11].

В 1994 г. на базе Института мозга человека РАН (Санкт-Петербург) А.Д. Аничковым совместно с В.Б. Низковолосом был создан криохирургический прибор, в котором в качестве хладагента использовали твердую двуокись углерода (сухой лед), а в качестве хладоносителя — ацетон. Криозонды данного прибора представляли собой канюли диаметром от 1,5 до 6 мм с циркулирующим внутри охлажденным ацетоном [9]. Данный криоприбор до сих пор используют при проведении функциональных стереотаксических операций, для лечения аденом гипофиза и в комбинированном лечении опухолей головного мозга [9]. В связи с тем, что на конце криозонда не может быть достигнута температура ниже -78°C , это приводит к малому размеру зоны деструкции и, как следствие, ограничивает применение

данного криоприбора с низкой холодопроизводительностью.

В 70-х гг. XX века появились данные по механизму действия ультранизких температур на клетку, различным моделям криоаппаратов, областям применения криодеструкции и результатам нейрохирургических операций с использованием криометодов, что позволило целому ряду авторов из разных стран обобщить полученные результаты в аналитических и обзорных статьях [62].

Применение криометода началось с разрушения отдельных участков мозга при функциональной стереотаксической нейрохирургии [21].

В дальнейшем криодеструкции начали подвергать опухоли головного мозга и сосудистые мальформации [63]. Холодовое воздействие, кроме разрушающего эффекта, обладает обезболивающим действием и при минимальной общей реакции организма позволяет с наименьшей травмой удалять патологические очаги из труднодоступных участков [17]. Однако постепенное развитие микрохирургической техники и методов деструкции, основанных на других физических принципах, — электрической коагуляции, ультразвуковой дезинтеграции, внедрения лучевой терапии и разработки аппаратов для радиохимирургии, а также несовершенство криоприборов привело к тому, что нейрохирурги практически не используют метод криодеструкции.

С 60-х гг. прошлого столетия в нейрохирургии начинают активно использовать ультразвуковой метод для интраоперационной нейровизуализации, который в режиме реального времени позволяет точно визуализировать локализацию и размеры новообразований [3].

Однако криодеструкции опухолей головного мозга под УЗ-контролем начинают проводить только в 90-х гг. XX века. Интраоперационная сонография в режиме реального времени и использование доплерографии дали возможность позиционировать криозонд, разграничить опухоль и окружающую ткань, выявить крупные кровеносные сосуды, контролировать процесс формирования ледяного шара и его размеры, что ранее выполнялось без визуального контроля [17, 34].

В 1987 г. в эксперименте был использован компьютерный томограф для интраоперационного мониторинга локализации и размеров ледяного шара, что позволило точно контролировать процесс и полноту криодеструкции при сведении к минимуму ущерба для окружающего мозга [41].

С 1993 г. ряд исследователей из разных стран предложили использовать интраоперационный МР-контроль за процессом образования ледяного шара, его МР-характеристиками и реакцией окружающих тканей сначала в эксперименте, а затем и в клинической практике [40]. Так, J. Tacke, R. Speetzen и соавт. в 1999 г. сообщили о проведенных экспериментах по криодеструкции вещества головного мозга под МР-контролем, а в 2001 г. — о создании специального стеклянного криозонда, работающего на жидком азоте, для проведения деструкции вещества головного мозга под непосредственным МР-контролем в течение всей процедуры [59].

Развитие интраоперационных методов нейровизуализации послужило причиной для нового всплеска интереса к криохирургии в конце 90-х гг. XX века [20, 34]. Разработки новых криоприборов [20] и методик интраоперационного контроля за криовоздействием [40] позволили эффективно удалять опухоли головного и спинного мозга, орбиты, предотвращать кровопотерю при удалении высокоvascularизированных опухолей, а также опухолей, вовлекающих верхний сагиттальный синус или локализующихся в парасагиттальной области [34]. В 1995 г. разработан метод селективной, стереотаксической, трансанзально-трансфеноидальной криодеструкции гипофиза с применением эндоскопии [39].

В 2005—2006 гг. появились работы по использованию метода электрической импеданс-томографии для контроля за процессом формирования ледяного шара в головном мозге [28].

В 2009 г. в Китае на кафедре биомедицинской инженерии предложили новую стратегию в криохирургии, так называемую нано-криохирургию для улучшения эффективности замораживания тканей и предотвращения поражения здоровых тканей. Авторы предположили, что использование нано-биомедицинской инженерии позволит расширить границы применения криохирургического метода в медицине [32].

В 2008 г. сотрудники РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН совместно с сотрудниками НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и Объединенного Института ядерных исследований (Дубна) создали принципиально новый криохирургический аппарат, работа которого основана на активной вакуумной аспирации жидкого азота. Экспериментальные исследования на животных позволили авторам сделать вывод о высокой эффективности криодеструкции, низкой травматичности данного вида воздействия для окружающих интактных тканей мозга, а морфологические исследования подтвердили, что используемая технология процесса замораживания-оттаивания дает возможность получить надежную деструкцию всех клеточных элементов мозговой ткани в заданном объеме ледяного шара [1]. В настоящее время ведутся работы по клиническому изучению локального воздействия ультранизких температур на опухоли головного мозга с целью их деструкции под контролем УЗИ.

В настоящее время на рынке не представлен криохирургический аппарат, который можно было бы уверенно использовать в нейрохирургии для деструкции опухолей головного мозга. Имеющиеся криоприборы либо отличаются низкой холодопроизводительностью, либо не предназначены для проведения криодеструкции в нейрохирургии.

Механизмы повреждения тканей при криодеструкции

Понимание механизмов клеточного и тканевого криоповреждения имеет большое значение, этими вопросами занимаются исследова-

тели разных стран с середины прошлого века. Первоначальные представления о холодовой термодеструкции складывались из двух механизмов: прямое повреждение клеток кристаллами льда и нарушение микроциркуляции вследствие сосудистого стаза после оттаивания. В настоящее время рассматриваются несколько аспектов механизма криодеструкции: на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, а также технические характеристики криовоздействия [19].

Криовоздействие на клетку сопровождается денатурацией белка и изменением структуры липидов, так как криоповреждение приводит к критическому изменению электролитного баланса и pH [19]. При снижении температуры липиды переходят в твердую фазу геля, липидный бислой теряет связь с белками и плазматическая мембрана деградирует, становится более проницаемой. Было отмечено, что денатурация белка в клетке после замораживания и оттаивания при температуре до -20°C минимальна и значительна в диапазоне до -80°C . Эти данные коррелируют с температурами, которые способны «пережить» клетки [65].

На клеточном уровне криотермическая травма происходит вследствие образования внутриклеточного льда [38]. Растущие и перереформирующиеся кристаллы льда повреждают клеточные мембраны и органеллы механически и в результате увеличения объема по сравнению с водой в жидкой фазе. На клеточную гибель оказывают большое влияние и изменения электролитного баланса и pH, что приводит к осмотическому стрессу до фазы образования внутриклеточного льда и после оттаивания [35]. В период образования внеклеточного льда в клетке повышается концентрация электролитов из-за активного выхода воды — клетка обезвоживается. А при оттаивании жидкость устремляется внутрь клетки, что приводит к ее набуханию — осмотическому отеку [33]. Данные явления происходят на фоне деградации клеточной мембраны, которая не способна противостоять осмотическому стрессу.

Было выявлено, что в центральной части ледяного шара происходит непосредственный некроз, а на периферии, где температуры не достигают критического уровня, включается апоптоз [56]. Механизм апоптоза усиливается в период от 2 до 8 часов после цикла замораживания-оттаивания. Апоптозу подвергаются клетки, находящиеся за зоной тотального некроза, однако четких границ не выявлено [64].

На уровне тканей тоже происходят значительные изменения в процессе криодеструкции. Основным механизмом заключается в нарушении микроциркуляции после оттаивания [26]. Сразу после оттаивания происходит реперфузия замороженной ткани, что способствует миграции в эту зону воспалительных клеток [50]. Сосудистый стаз развивается в течение часа после отогревания тканей и приводит к выраженной ишемии ранее замороженной зоны. Подвергнутые криовоздействию эндотелиальные клетки капилляров становятся отечными, целостность эндотелиального слоя нарушается, повышается проницае-

мость капилляров, что приводит к агрегации тромбоцитов и тромбозу [30]. Именно повреждение эндотелия при локальной криодеструкции головного мозга является причиной нарушения гематоэнцефалического барьера в этой зоне.

В криодеструкции температурный фактор является определяющим. Н.В. Neel и соавт. отметили, что замораживание в температурном диапазоне от 0 до -20°C недостаточно для полного некроза клеток, тем более опухолевых. Для достижения тотального некроза в экспериментах на животных ими установлен диапазон температур от -40°C до -60°C . При этом данные температуры должны быть достигнуты во всей замороженной зоне, где существуют опухолевые клетки [43].

Скорость замораживания — не менее важный критерий. Ряд авторов придерживается концепции медленного снижения температуры, для получения максимального эффекта от осмотического стресса. Большинство исследователей полагают, что замораживание должно протекать с высокой скоростью [5]. Однако сверхбыстрое охлаждение приводит к образованию аморфного льда, который не повреждает клеточные мембраны. Продолжительность нахождения ткани в замороженном состоянии также имеет значение, так как с увеличением времени нахождения воды в твердой фазе происходит перекристаллизация кристаллов льда [36]. Экспериментально доказано, что чем дольше существует ледяной шар, тем более выражена деструкция. Однако это имеет значение, только если температура находится в пределах от -10°C до -25°C , а при проведении криовоздействия в режимах ниже -50°C данный временной фактор влияния не оказывает [36].

Следующим и самым значимым критерием является скорость оттаивания. Экспериментально доказано, что форсированное оттаивание повышает шансы на выживаемость клеток, а медленное — способствует деструкции. В период медленного повышения температуры происходит максимальная перекристаллизация льда, что приводит к гибели клетки [42].

Повторение циклов замораживания-оттаивания способствует надежности гибели клеток. Отмечено, что при повторении процедуры криодеструкции достигаются более низкие температуры за более короткое время. Это явление объясняется не только разрушением клеточных мембран и термоизоляционных структур. Следует учитывать также, что живая ткань, подвергнутая замораживанию и оттаиванию, увеличивает свою теплопроводность на 10–20% [13]. Это фактор способствует полноте деструкции на периферии ранее замороженной ткани, что очень актуально при криовоздействии на опухоль. На границе ледяного шара температура не достигает критических значений (ниже -40°C), а значит, высока вероятность сохранения жизнеспособности клеток. Если ткань была однократно подвергнута криодеструкции в температурном диапазоне ниже -40°C , то проведение повторных циклов считается нецелесообразным.

Оптимальные факторы успеха криогенной деструкции:

1. Высокая скорость охлаждения ткани;
2. Минимальная температура в очаге (максимальный повреждающий эффект наступает при снижении температуры до -40 – -50°C);
3. Длительность экспозиции данной температуры (чем больше время экспозиции, тем более выражена деструкция в тканях);
4. Скорость оттаивания (чем медленнее происходит оттаивание, тем эффективнее криодеструкция);
5. Количество циклов «замораживание-оттаивание» (чем больше циклов, тем полнее разрушение клеток).

Криохирургия и иммунология

В начале внедрения криохирургического метода в онкологию появились сообщения о регрессе метастазов после замораживания основного опухолевого очага, что указывало на потенциальное влияние криовоздействия на иммунную систему [14]. Несколько изолированных исследований в то время отметили увеличение неспецифических маркеров иммунного ответа у пациентов, перенесших криодеструкцию при раке ротовой полости [24], прямой кишки [31] и молочной железы [58].

На основании этих исследований было выявлено, что криодеструкция может не только непосредственно разрушать опухоль, но и может вызвать противоопухолевую активацию иммунной системы. Эта реакция была названа «криоиммунологический ответ» [51].

С развитием лабораторной иммунологии вновь появился интерес и более четкое понимание взаимоотношений между врожденным и приобретенным иммунным ответом и криохирургическим вмешательством.

S. Gazzanig и соавт. исследовали линию человеческих клеток меланомы мышей, где провели в ближайшие часы и дни оценку изменений уровня иммунных клеток, преимущественно макрофагов, как зрелых, так и наивных. Они отметили, что через несколько часов после криовоздействия происходит миграция клеток в перитуморальную область. Максимальная концентрация отмечается с 3-х до 15-х суток с пиком на 7-е сутки. Кроме того, отмечено повышение уровня антимеланомных антител [27].

M.S. Sadel и соавт. исследовали аденокарциному молочной железы у мышей. После обычной хирургической резекции восприимчивость мышей к повторной имплантации клеток аденокарциномы составляла 86%, а после криодеструкции — всего 16%. При этом восприимчивость к другим опухолям не менялась. Было отмечено повышение провоспалительных цитокинов — интерлейкина 12 (IL-12) и интерферона гамма (IFN-гамма) после криовоздействия. Кроме того, исследователи выявили повышение активности клеток естественных или натуральных киллеров (NK) [52].

S. Osada и соавт. отметили, что если у пациента до криодеструкции в крови повышен уровень провоспалительных цитокинов, то после криовоздействия на основной очаг их уровень еще повышается, и это способствует лизису метастазов [44].

Den Brok и соавт. выявили, что криовоздействие приводит к созреванию дендритных клеток (DC) до антиген-презентирующих клеток, что вызывает индукцию специфического иммунного ответа [23]. То есть имеет значение исходное состояние иммунной системы.

М.Н. Ravindranath и соавт. проверили уровень опухолевых ганглиозидов в сыворотке крови и титр антител к ним после криовоздействия, радиочастотной абляции (РЧА) и обычной хирургии. Уровень ганглиозидов после РЧА и хирургической резекции не повышался, а после криохирургического воздействия оказался существенно выше, и это индуцирует синтез иммуноглобулина М (IgM). Таким образом, некроз опухоли после криодеструкции приводит к высвобождению опухолевых ганглиозидов в кровь и является адъювантом гуморального иммунного ответа. При этом введение ганглиозидов в кровь без криовоздействия не способствует появлению гуморального иммунного ответа [47].

Однако ряд авторов отмечает, что криовоздействие индуцирует угнетение иммунного ответа, так как выявлялось повышение уровня Т-супрессоров (в настоящее время принято их называть Т-регуляторные клетки) [54].

S. Nanaawa при исследовании на мышах с опухолями в печени выявили, что при тотальной криодеструкции опухоли крысы менее устойчивы к повторной имплантации опухоли, чем крысы с частичной криодеструкцией опухолевого очага, при этом в первой группе крыс продолжительность жизни была меньше [29]. Таким образом, вероятно полнота и радикальность криодеструкции может модулировать иммунный ответ.

Будет ли иммунный ответ при криовоздействии, зависит от следующих факторов:

- гистологический тип опухоли;
- исходное состояние иммунной системы;
- метод криовоздействия;
- объем замороженной опухоли;
- время, когда оценивали иммунный ответ.

Комбинация этих нюансов является инициатором той или иной формы иммунного ответа-активации или супрессии [51].

Природа иммунного ответа зависит от того, какие цитокины высвобождаются.

Некоторые опухоли способны синтезировать и высвобождать противовоспалительные цитокины (интерлейкин 10 (IL-10), фактор роста опухоли бета (TGF-бета)), которые оказывают иммуносупрессивное действие. Это один из механизмов, позволяющий опухоли ускользать из-под контроля иммунной системы. Выход противовоспалительных цитокинов после криодеструкции может активировать Т-регуляторные клетки, которые подавляют презентацию антигенов, и это приводит к иммуносупрессии. Если после криовоздействия нарастает уровень провоспалительных

цитокинов, то это является стимулом к активации иммунного ответа [53].

Криоиммунный ответ зависит от механизма клеточной гибели [51].

При некрозе выбрасываются иммуностимулирующие провоспалительные цитокины, ДНК, РНК [55]. Иммунная система активируется на массивную клеточную гибель. Многие исследователи показали, что некроз приводит к созреванию дендритных клеток и активации макрофагов. Апоптоз не вызывает активного воспаления, так как не происходит выброса иммуностимулирующих веществ и молекул.

В ряде исследований было показано, что апоптоз не стимулирует иммунный ответ, а наоборот, вызывает супрессивную реакцию [45], так как дендритные клетки не созревают [57]. А незревшие дендритные клетки не только не вызывают стимулирования иммунного ответа, но и вызывают анергию (отсутствие иммунного ответа) [45]. Однако ряд авторов считают, что апоптотические клетки в большей степени, чем некротические, вызывают стимуляцию антительного ответа [48].

Макрофаги, которые мигрируют в зону криодеструкции, могут инициировать гуморальный ответ, а проникновение дендритных клеток и их созревание до антиген-презентирующих клеток способствует Т-клеточному звену иммунного ответа [23, 27].

Вид иммунного ответа после криовоздействия зависит от следующих параметров:

1. Профиль цитокинов, которые образуются при криодеструкции (либо провоспалительные, либо противовоспалительные);
2. Доступность антигенов, которые формируются при криодеструкции для антиген-презентирующей клетки;
3. Механизм клеточной смерти (некроз или апоптоз);
4. Состав фагоцитов в очаге криодеструкции (либо макрофаги, либо дендритные клетки).

В зависимости от сочетания этих факторов криовоздействие может являться пусковым механизмом:

- только гуморального ответа;
- только клеточного ответа;
- комбинированного ответа;
- отсутствия иммунного ответа;
- иммуносупрессии.

С увеличением исследований в области криоиммунологического ответа возрастают перспективы влияния на этот процесс, что может способствовать уменьшению частоты рецидивов опухолей и увеличению продолжительности жизни после криохирургического лечения.

Учитывая возросший интерес со стороны специалистов к возможностям криохирургического метода, создание и применение современной криохирургической аппаратуры становится востребованным в нейрохирургии и других хирургических дисциплинах.

Оценка положительных качеств криодеструкции предопределяет расширение использования этой методики в дальнейшем.

Таким образом, анализ мировой литературы показывает, что возможности криохирургии еще недостаточно оценены. Последние достижения в области ультразвуковой сонографии и нейровизуализации в сочетании с применением модернизированных криоприборов позволяют более точно, качественно и малоинвазивно разрушать внутричерепные новообразования сложной локализации. Необходимо более глубокое комплексное изучение проблемы, на новом техническом уровне, с использованием последних достижений диагностических методов и методов интраоперационного контроля зоны криодеструкции.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Песня-Прасолов Светозар Борисович — врач-нейрохирург нейрохирургического отд. РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва, Абрикосовский переулок, д. 2; e-mail: svetozardr@mail.ru

Васильев Сергей Амурабиевич — д.м.н., заведующий нейрохирургическим отд. РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев С.А., Крылов В.В., Песня-Прасолов С.Б. и др. Оценка результатов криодеструкции головного мозга млекопитающих (экспериментальная работа) // Хирургия. — 2010. — №10. — С. 62-68.
2. Волов М.Б. Применение криохирургического метода при открытых оперативных вмешательствах у больных опухолями головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2007. — 23с.
3. Зуев А.А. Хирургическое лечение опухолей головного мозга с использованием интраоперационной сонографии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 30с.
4. 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.
5. Коченов В.И. Криологическая профилактическая онкология. Ниж. Новгород. — 2003. — 92с.
6. Лапоногов О.А. Этапы развития функциональной нейрохирургии в Украине // Украинский нейрохирургический журнал. — 2000. — №4. — С. 37-45.
7. Мануковский В.А., Чербилло В.Ю., Полежаев А.В. Трансфеноидальная хирургия аденом гипофиза с использованием криодеструкции // Материалы III съезда нейрохирургов России.- СПб, 2002. — С. 125.
8. Мартынов В.В., Парфенов В.Е., Холявин А.И. и др. Роль стереотаксической криотомии в лечении глиобластом // Материалы IV съезда нейрохирургов России.- М., 2006. — С. 195.
9. Мартынов В.В., Парфенов В.Е., Говенько Ф.С. и др. Стереотаксическая локальная криотомия в комбинированном лечении глиальных новообразований головного мозга // Материалы III съезда нейрохирургов России.- СПб, 2002. — С. 125-126.
10. Низковолос В.Б., Гурчин А.Ф., Холявин А.И., Скворцова Т.Ю. Стереотаксическое лечение опухолей мозга с применением криохирургии и позитронно-эмиссионной томографии // Сборник научных работ и докладов I-й общероссийской научно-практической конференции — «Криомедицина. Современные методы».- М., 2007. — С. 44.
11. Сипитый В.И., Цыганов А.В. Трансназально-трансфеноидальная криохирургия аденом гипофиза // Украинский нейрохирургический журнал. — 2007. — №4. — С. 8-11.
12. Склад А.А. Криодеструкция глубоких опухолей головного мозга стереотаксическим методом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1975. — 16с.
13. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Гераськин А.В. и др. Механизм первичного повреждения биологических тканей при криодеструкции // Труды Первой Приволжской Конференции по медицинской криологии под ред. д.м.н. В.И. Коченова «Медицинская криология». — Нижний Новгород, 2003. — Выпуск №4. — С. 250—268.
14. Ablin R.J., Soanes W.A., Gonder M.J. Prospects for cryoimmunotherapy in cases of metastasizing carcinoma of the prostate // Cryobiology. — 1971.- №8. — P. 271-279.
15. Arnott J. Practical illustrations of the remedial efficacy of a very low or anaesthetic temperature. I. In cancer // Lancet. — 1850. — №2. — P. 257-259.
16. Arnott J.B. On the treatment of cancer by the regulated application on an anaesthetic temperature / J. Churchill. — London, 1851. — P. 32-54.
17. Baust J., Gage A.A., Ma H., Zhang C.M. Minimally invasive cryosurgery-technological advances // Cryobiology. — 1997. — Vol.34. — №4. — P. 373-384.
18. Bird H. Arnott J. a pioneer in refrigeration // Anaesthesia. — 1949. — № 4. — P.10—17.
19. Bischof J.C., He X. Thermal stability of proteins // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2005. — №1066. P. 12-33.
20. Chang Z., Finkelstein J.J., Ma H., Baust J. Development of a high-performance multiprobe cryosurgical device // Biomedical instrumentation & technology. — 1994. — Vol. 28. — №5. — P.383-390.
21. Cooper I.S. Cryogenic cooling and freezing of the basal ganglia // Confin Neurol. — 1962. — №22. — P. 336-340.
22. Cooper I.S., Lee A.S. Cryostatic congelation: a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues // The Journal of nervous and mental disease (USA). — 1961 Sep;133. — P. 259-263.
23. Den Brok M.H.M.G.M., Suttmuller R.P.M., Nierkens S. et al. Efficient loading of dendritic cells following cryo and radiofrequency ablation in combination with immune modulation induced anti-tumor immunity // British Journal of Cancer. — 2006. — №95. — P. 896-905.
24. Eastham R.J., Mason J.M., Jennings B.R. et al. T-cell rosette test in squamous cell carcinoma of the head and neck // Archives of Otolaryngology. — 1976. — № 102. P. 171-175.
25. Fay T. Observations on prolonged human refrigeration // New engl j med. — 1940. — Vol. 40. — P. 1351-1362.
26. Gage A.A., Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery // Cryobiology. — 1998. — №37. — P.171—186.
27. Gazzaniga S., Bravo A., Goldszmid S.R. et al. Inflammatory changes after cryosurgery-induced necrosis in human melanoma xenografted in nude mice // Journal of Investigative Dermatology. — 2001. — Vol. 116. — №5. — P. 664-671.
28. Gergel A., Zlochiver S., Rosenfeld M., Abboud S. Induced current bio-impedance technique for monitoring cryosurgery procedure in a two-dimensional head model using generalized coordinate systems // IEEE transactions on bio-medical engineering. — 2005. — Vol. 52. — №7. — P. 1361-1365.
29. Hanawa S. An experimental study on the induction of anti-tumor immunological activity after cryosurgery for liver carcinoma, and the effect of concomitant immunotherapy with OK432 // Journal of the Japanese Surgical Society. — 1993. — Vol. 94. — P. 57-65.
30. Hoffmann N.E., Bischof J.C. The cryobiology of cryosurgical injury // Urology. — 2002. — Vol.60. — P. 40—49.
31. Kogel H., Grundmann R., Fohlmeister I. et al. Cryotherapy of rectal cancer. Immunologic results. [German] // Zentralblatt für Chirurgie. — 1985. — 110 (2-3). — P. 147-154.
32. Liu J., Deng Z.S. Nano-cryosurgery: advances and challenges // J Nanosci Nanotechnol. — 2009. — Vol.9. — №8. — P. 4521-4542.
33. Lovelock J.E. The haemolysis of human red blood-cells by freezing and thawing // Biochim Biophys Acta. — 1953. — №10. — P. 414—426.
34. Maroon J.C., Onik G., Quigley M.R., Bailes J.E. et al. Cryosurgery re-visited for the removal and destruction of brain, spinal and orbital tumours // Neurological research. — 1992. — Vol.14. — №4. — P. 294-302.
35. Mazur P. Causes of injury in frozen and thawed cells // Fed Proc. — 1965. — Vol.24. — P. 175-182.
36. Mazur P. Physical-chemical factors underlying cell injury in cryosurgical freezing. In: Cryosurgery, Rand RW, Tinfert AP, Von Leden H (eds). Thomas: Springfield, Illinois.: 1968; 32—51.

37. *Meagher R.J., Buchheit W.A., Narayan R.K.* The history of neurosurgery at Temple University // *Neurosurgery*. — 2004. — Vol. 55. — №3. — P.688-696.
38. *Meryman H.T.* Mechanics of freezing in living cells and tissues // *Science*. — 1956. — Vol. 124. — P. 515-521.
39. *Metvolskaya L., Peresedov V.* Transnasal stereotactic surgery of pituitary adenomas concomitant with acromegaly // *Stereotact Funct Neurosurg*. — 1995. — 65(1-4). — P. 184-186.
40. *Mogami T., Dohi M., Harada J.* A new image navigation system for MR-guided cryosurgery // *Magn Reson Med Sci. (Japan)*. — 2002. — Vol.1. — №4. — P.191-197.
41. *Moser R.P., Abbott I.R., Stephens C.L., Lee Y.Y.* Computerized tomographic imaging of cryosurgical iceball formation in brain // *Cryobiology*. — 1987. — Vol. 24. — №4. — P. 368-375.
42. *Neel H.B., 3rd, De Santo L.W.* Cryosurgical control of cancer: effects of freeze rates, tumor temperatures, and ischemia // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. — 1973. — 82. — P.716-723.
43. *Neel H.B., 3rd, Ketcham A.S., Hammond W.G.* Requisites for successful cryogenic surgery of cancer // *Arch Surg*. — 1971. — Vol.102. — P. 45-48.
44. *Osada S., Imai H., Yawata K., Tanahashi T.* et al. Growth inhibition of unresectable tumors induced by hepatic cryoablation: report of two cases // *Hepatogastroenterology*. — 2008. — Vol. 55. — P. 231-234.
45. *Peng Y., Martin D.A., Kenkel J.* et al. Innate and adaptive immune response to apoptotic cells // *Journal of Autoimmunity*. — 2007. — №29. — P. 303-309.
46. *Rand R.W., Paglia D.* Surgical pathology of cryohypophysectomy // *Confin Neurol*. — 1965. — Vol.26. — №3. — P. 190-193.
47. *Ravindranath M.H., Wood T.F., Soh D.* et al. Cryosurgical ablation of liver tumors in colon cancer patients increases the serum total ganglioside level and then selectively augments antiganglioside IgM // *Cryobiology*. — 2001. — Vol.45. — P. 10-21.
48. *Rock K.L., Hearn A., Chen C.J.* et al. Natural endogenous adjuvants // *Springer Seminars in Immunopathology*. — 2005. — №26. — P. 231-246.
49. *Rowbotham G.F., Haigh A.L., Leslie W.G.* Cooling cannula for use in the treatment of cerebral neoplasms // *Lancet*. — 1959. — №1. — P. 12-15.
50. *Rupp C.C., Hoffmann N.E., Schmidlin F.R.* et al. Cryosurgical changes in the porcine kidney: histologic analysis with thermal history correlation // *Cryobiology*. — 2002. — Vol.45. — P.167-182.
51. *Sabel M.S.* Cryo-immunology: A review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses // *Cryobiology*. — 2009. — Vol. 58. — P. 1-11.
52. *Sabel M.S., Nehs M.A., Su G.* et al. Immunologic response to cryoablation of breast cancer // *Breast Cancer Research and Treatment*. — 2005. — Vol.90. — №1. — P. 97-104.
53. *Seifert J.K., Stewart G.J., Hewitt P.M.* et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels following hepatic cryotherapy: association with volume and duration of freezing // *World Journal of Surgery*. — 1999. — №23. — P. 1019-1026.
54. *Shibata T., Yamashita T., Suzuki K.* et al. Enhancement of experimental pulmonary metastases and inhibition of subcutaneously transplanted tumor growth following cryosurgery // *Anticancer Research*. — 1998. — №18. — P. 4443-4448.
55. *Skoberne M., Beignon A.S., Bhardwaj N.* Danger signals: a time and space continuum // *Trends Mol. Med*. — 2004. — №10. — P. 251-257.
56. *Steinbach J.P., Weissenberger J., Aguzzi A.* Distinct phases of cryogenic tissue damage in the cerebral cortex of wild-type and c-fos deficient mice // *Neuropathol Appl Neurobiol*. — 1999. — №25. — P. 468-480.
57. *Stuart L.M., Lucas M., Simpson C.* et al. Inhibitory effects of apoptotic cell ingestion upon endotoxin-driven myeloid dendritic cell maturation // *Journal of Immunology*. — 2002. — Vol.168. — P. 1627-1635.
58. *Suzuki Y.* Cryosurgical treatment of advanced breast cancer and cryoimmunological responses // *Skin Cancer*. — 1995. — №10. — P. 19-26.
59. *Tacke J., Speetzen R., Adam G., Sellhaus B.* et al. Experimental MR imaging-guided interstitial cryotherapy of the brain // *American journal of neuroradiology (USA)*. — 2001. — Vol.22. — №3. — P. 431-440.
60. *Tafra L., Smith S.J., Woodward J.E., Fernandez K.L.* et al. Pilot trial of cryoprobe-assisted breast-conserving surgery for small ultrasound-visible cancers // *Annals of surgical oncology (United States)*. — 2003. — Vol.10. — №9. — P. 1018-1024.
61. *Tytus C.* Cryosurgery, its history and development. In *Cryosurgery, its History and Development*, Rand RW, Tinfert AP, Von Leden H (eds). Thomas: Springfield, Illinois. — 1968.-P. 3-18.
62. *Walder H.A.* Some considerations on cryotherapy in neurosurgery // *Clin Neurol Neurosurg*. — 1975. — Vol.78. — №4. — P. 225-245.
63. *Wang H., Olivero W., Wang D., Lanzino G.* Cold as a therapeutic agent // *Acta neurochirurgica (Austria)*. — 2006. — Vol.148. — №5. — P. 565-570.
64. *Wen J., Duan Y., Zou Y., Nie Z.* et al. Cryoablation induces necrosis and apoptosis in lung adenocarcinoma in mice // *Technol Cancer Res Treat*. — 2007. — №6. — P. 635-640.
65. *Wolkers W.F., Balasubramanian S.K., Ongstad E.L., Zec H.C., Bischof J.C.* Effects of freezing on membranes and proteins in LNCaP prostate tumor cells // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2007. Vol.1768. — P. 728-736.