

## ИСТОРИЯ КРИОХИРУРГИИ

А.В. Чжао, Д.А. Ионкин, С.В. Кунгурцев.

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского»

Министерства здравоохранения России, Москва, Российская Федерация.

(Директор – акад. РАМН, проф. В.А. Кубышкин).

ЗАО «ИК БИОМЕДСТАНДАРТ»

---

### РЕФЕРАТ

- Криохирургия является методикой одновременно старой и новой, и путь ее развития был весьма длинным. «Современная» криохирургия имеет относительно краткую историю, и она тесно связана с достижениями последнего столетия в сфере физики низких температур, техники и приборостроения.
- Криохирургические зонды, разработанные в 1960-х годах, позволили с высокой точностью применять криохирургическое воздействие глубоко внутри организма. Эта уникальная возможность привела к расширению использования криохирургии в этот период. Криохирургическое воздействие применяли при опухолях матки, неврологических, ортопедических и кожных заболеваниях.
- С конца 20 века разработка методов визуализации и создание нового оборудования для заморозки привели к формированию современной криохирургии. Двумя важными стадиями развития современной криохирургии являются система проведения криохирургических операций с использованием жидкого азота и аргон-гелиевая хирургия.
- В настоящее время криохирургия успешно применяется для лечения различных видов опухолей, в том числе, доброкачественных и злокачественных новообразований простаты, легких, печени, поджелудочной железы, почек, молочных желез, матки, яичников, костных и мягких тканей.
- История криохирургии в России имеет золотые страницы. На сегодня в нашей стране криохирургия заняла определенную нишу в лечении многих, в первую очередь, злокачественных заболеваний.

*Ключевые слова: криохирургия, криодеструкция, история криохирургии.*

---

### Abstract.

- Cryosurgery is an old as well as new technique, and has gone through a long-term process of development. The history of «modern» cryosurgery is relatively short and is closely intertwined with developments in low-temperature physics, engineering, and instrumentation that were made during last century.
- The cryosurgical probes developed in 1960s allow precise application of cryosurgical treatment deep in the body. This unique ability makes cryosurgery very promising and has resulted in the expansion of the metode during this era. Cryosurgery had mainly been applied to uterine tumors and neurologic, orthopedic, and skin diseases.
- From the end of the 20<sup>th</sup> centure, the development of imaging techniques and a new freezing equipment has culminated in the creation of modern cryosurgery. The liquid nitrogen operative system and the argon-helium surgical system represent two important stages of modern cryosurgery.
- Now cryosurgery has been successfully used for treatment of a variety of tumors, wich include benign and malignant neoplasms of the ptostate, lung, liver, pancreas, kidney, breast, uterus, ovary, bone, and soft tissue.
- History of cryosurgery in Russia has own golden pages. Now in our country cryosurgery occupy its place in treatment of different diseases, first of all, malignant neoplasms.

*Key words: cryosurgery, cryodestruction, history of cryosurgery.*

---

### ВВЕДЕНИЕ

Криохирургия (*греч.* kryos (холод) + хирургия) — хирургические методы лечения холодом, применяемые в различных областях медицины (хирургия, нейрохирургия, онкология, офтальмология, дерматология и др.).

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

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

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. Спустя столетие, в годы Великой Отечественной войны, этот метод был возрожден выдающимся отечественным хирургом С.С. Юдиным.

На Руси, как известно, давным-давно было принято после горячей бани окунуться в ледяную купель или растираться снегом.

В Европе к этой традиции долгое время относились как к чудачеству, и лишь вышедшее в 1886 году 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 сильным 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 краткую историю, и она тесно связана с разработками в сфере физики низких температур, техники и приборостроения, сделанными в течение последнего столетия.

За последние 200 лет лечение холодом эволюционировало от генерализованного применения, такого как водолечение, до специфического, очагового разрушения ткани - современной криохирургии.

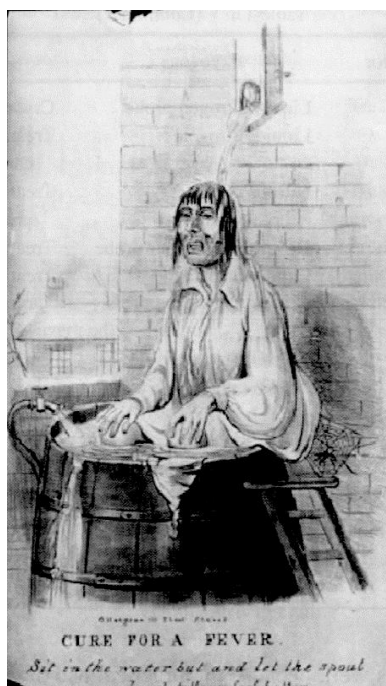


Рис.1. Больной во время регулирующейся водной процедуры (*Wellcome Library, London*).

### **СЕРЕДИНА XIX ВЕКА: СМЕСЬ СОЛИ И ЛЬДА.**

Использование замораживающих температур для терапевтического разрушения тканей началось в Англии в 1845 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 Арнотт (J. Arnott) (рис.2), английский врач, описал применение солевых растворов со льдом (температура около  $-20^{\circ}\text{C}$ ) для заморозки прогрессирующих раковых опухолей в доступных местах [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 Арнотт использовал в качестве средства для временного облегчения состояния раковых больных смесь соли и истолченного льда. Арнотт первым применил сильный холод 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 году, и было удостоено медали. Доктор Арнотт пытался лечить рак молочной железы, опухоли матки и некоторые виды рака кожи. Хотя, прежде всего, ученый стремился дать временное облегчение, но понял, какой потенциал имеет холод 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. Эту кампанию ученый вел всю свою жизнь, и хотя она оказалась в итоге безуспешной, роль доктора Арнотта в развитии криохирургии крайне важна.

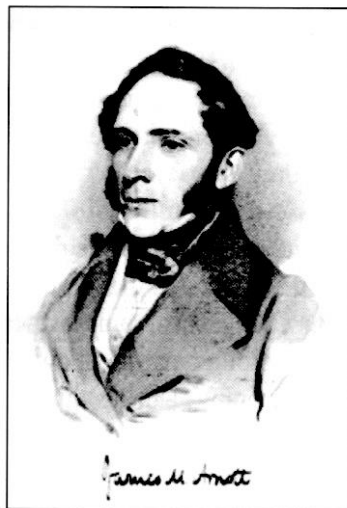


Рис.2. D-r James Arnott (1797-1883).

### **КОНЕЦ XIX ВЕКА: ЖИДКИЙ ВОЗДУХ**

В конце 1800-х гг., на фоне огромных успехов практически во всех научных направлениях, появился интерес к сжиженным газам. На Рождество 1877 года Кальетэ (Cailletet), на заседании Академии наук Франции продемонстрировал, что кислород и монооксид углерода можно сжижать при высоком давлении [7].

Пиктэ (Pictet) также продемонстрировал сжижение кислорода, но с применением механического охлаждающего каскада [8]. Фон Линде (Von Linde) осуществил в 1895г первое коммерческое производство жидкого воздуха, что открыло дорогу для его широкого внедрения [3].

Кэмпбелл Уайт (Campbell White) из Нью-Йорка сообщил в 1899 году 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 (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 (Bowen and Towle) в 1907 году сообщили об успешном применении жидкого воздуха для лечения патологических изменений сосудов [11].

## **НАЧАЛО XX ВЕКА: 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 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 году (рис.3). В монографии Холла-Эдвардса, написанной позже, в 1913г, было подробно описано использование углекислоты и методы ее получения. Вклад ученого в криохирургию был очень велик. 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].

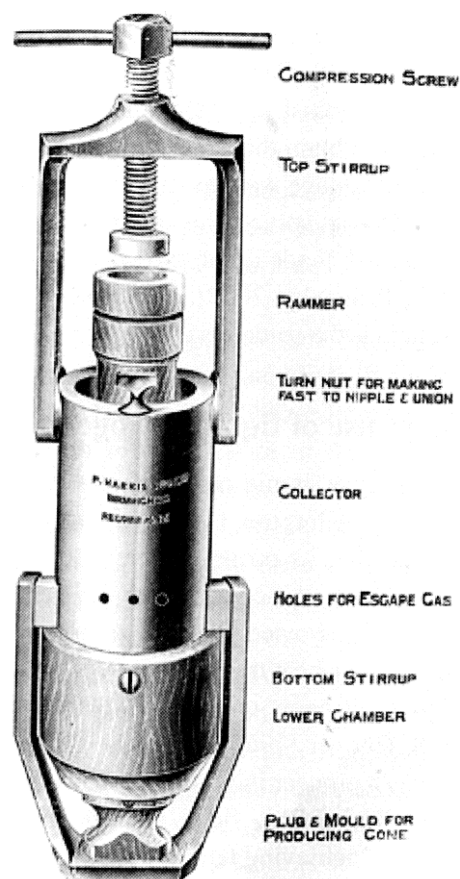


Рис.3. Изобретение Холл-Эдвардса. Карбон диоксид замораживающий коллектор и компрессор.

В то же время Крэнстон-Лоу (Cranston-Low), врач кафедры кожных заболеваний 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  $-79^{\circ}\text{C}$ . Этого недостаточно для более глубокой заморозки ткани, необходимой для лечения злокачественных опухолей, для которого требуется температура  $-50^{\circ}\text{C}$  на глубине 3мм [3]. Тем не менее, данный метод оказался весьма успешным для лечения разнообразных доброкачественных образований кожи, и он оставался популярным до 1960-х годов. Де Кервен (De Quervain) в 1917 году 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 Кэмпбелл Уайта для лечения рожистого воспаления [15]. Гримметт (Grimmett) указал на ограничения аппликатора из хлопковой ваты, продемонстрировав, что глубина заморозки в этом случае была недостаточной для лечения опухолей [17].

Уайтхаус (Whitehouse) (1864-1938), дерматолог из Нью-Йорка, разработал в 1907 году 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 ВЕКА: ЖИДКИЙ АЗОТ

Впервые жидкий азот использовал Эллингтон (Allington) в 1950 годах [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 году современного криохирургического аппарата, началось возрождение интереса к криохирургии и методам лечения различных клинических нарушений, включая онкологические заболевания внутренних органов.

Ирвинг С. Купер (рис.4), без отрыва от работы закончивший среднюю школу, колледж и медицинский институт, стал одним из пионеров функциональной нейрохирургии. В 1953 году он разработал зонд с жидким кислородом, способный обеспечивать температурное воздействие  $-196^{\circ}\text{C}$ . С его помощью автор лечил болезнь Паркинсона и другие двигательные нарушения, замораживая таламус, а также считавшиеся неоперабельными опухоли мозга [19]. Работа 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 были выведены из употребления, а другие стали стандартными процедурами [20].



Рис.4. Irvin .S. Cooper (1922-1985)

Более широкому применению криохирургии способствовала разработка устройств, которые можно было применять в кабинетных условиях. С. Закариан (S.Zacarian) 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 7мм. Исследователь внес значимый вклад в разработку криохирургического оборудования, в науку о криоповреждениях [21].

Амоилс (S.P.Amoils) разработал зонд с жидким азотом, где охлаждение осуществляется в результате 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 (Rand) в 1969 г. провел трансфеноидальную гипофизэктомию с помощью жидкого азота, Гейдж (Gage) в 1969

г. применил данную методику при раке ротовой полости, а Кахан (Cahan) провел криохирургическую операцию на матке, используя зонд с жидким азотом (1967г.) [3,15].

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.5) и его ученики.



Рис.5. Sajio Sumida.

### **С КОНЦА XX ВЕКА ДО НАСТОЯЩЕГО ВРЕМЕНИ: КРИОХИРУРГИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ СРЕДСТВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ**

К 1970 году практика применения криохирургии в США включала опыт паллиативного лечения более 8 тыс пациентов с разной патологией. Основу составил клинический опыт Dr.Neel & Dr.Anderson, работавших в клинике Mayo. 1977 году была создана Ассоциация криохирургов США. Общеевропейское общество организовано в 1997 году.

Радикальные криохирургические операции стали возможными только после 1980 года, 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 О. Maiwand;ом в 1996 году, показали 7%-ю 5-летнюю выживаемость в группе ранее совершенно безнадежных больных

С конца XX-го столетия криохирургия значительно эволюционировала. Это явилось результатом более глубокого изучения трех важных аспектов криохирургии:

1. биохимических и биофизических аспектов разрушения тканей при криохирургии,
2. нового оборудования для заморозки,
3. методов мониторинга и визуализации для криохирургии.

Если говорить об оборудовании для заморозки, двумя важными направлениями развития современной криохирургии является использование двух различных систем: аппараты с использованием жидкого азота и аргон-гелиевые установки. Самой передовой разработкой в данной технологии является использование для формирования льда газообразного аргона на основе принципа, известного как эффект Джоуля-Томсона. Тонкие, высокоэффективные зонды, которые выпускаются нескольких размеров, можно вводить в патологические очаги посредством эндоскопии или через кожу. Это дает врачу возможность контролировать образование ледяного шара и сводит к минимуму осложнения, поскольку используются сверхтонкие криоиглы.

Другим технологическим достижением, возродившим интерес к криохирургии, явилось создание интраоперационной ультрасонографии, позволяющий контролировать процесс

лечения. С 2001 года в практику уверенно вошли SeedNet – система: трехмерное ультразвуковое монитирование, ЯМР- и КТ контроль криоабляции.

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

За это время проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований. В Европе и Азии состоялись 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 30000 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. and 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. and Xu K.C. [35] (Китай), Wang H.W. [36] (Китай);

\* Криохирургия рака поджелудочной железы: Korpan N. (Австрия) [37], Xu K.C. and 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.V. [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 фибром матки: 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 д-р Николай Н. Корпан (Nikolai N. Korpan) (рис.6) из Австрии. В течение последних 22 лет он с коллегами, 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 Nikolai Korpan в 2001 году, дается всеобъемлющее описание принципа и клинического применения криохирургии при лечении различных видов злокачественных новообразований. В этой монографии д-р 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].





Рис. 6. Nikolai N. Korpan

### **КРИОХИРУРГИЯ В РОССИИ.**

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

В 1909 году 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].

Первые попытки экспериментального исследования влияния низкой температуры на функциональное состояние клеток центральной нервной системы можно найти в работах А.Д.Сперанского (рис.7) в 1935 году, в которых он изучал эффекты замораживания ткани коры головного мозга для лечения эпилепсии [64], что положило начало второму этапу развития криохирургии – научному. Но возможность использования низкой температуры в медицине оставалась неясной, не было и технических приспособлений, пригодных для применения в клинической медицине.



Рис.7. Сперанский Алексей Дмитриевич (11.01.1888-23.07.1961)

В 1938 году вышла книга М.А.Беридзе «К вопросу о применении криотерапии в дерматологии» [65], в которой подробно и образно была описана методика, были 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 практику нейрохирургии в России стали публикации I.S.Cooper и A.St.Lee.

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 понимании ее были двое ученых: клиницист профессор Э.И.Кандель и крупнейший физик академик А.И.Шальников. Почти одновременно с американцем Cooper Э.И.Кандель заинтересовался возможностями использования сверхнизкой температуры в нейрохирургии. По его инициативе в начале шестидесятых годов 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 показали, что криохирургическое воздействие возможно применить в ряде областей медицины: разрушать отдельные участки мозга, подвергать деструкции опухоли его, а также патологические очаги в различных органах человеческого организма.

У Российских ученых и разработчиков не было сведений об устройстве криозонда, использованного в Соединенных Штатах, 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 ледяной шар в тканях мозга до 14 мм в диаметре за 6 минут при расходе жидкого азота в 50 мл. Такой криозонд выдержал более 2000 оперативных вмешательств, подвергаясь в течение 15 лет ежедневной дезинфекции и автоклавной стерилизации, было налажено его серийное производство. Невольно возникает сравнение с современными дорогостоящими одноразовыми изделиями.

Э.И. Кандель (рис.8) после успешных экспериментов начал осуществлять стереотаксические операции и удаление опухолей головного мозга в клинике. Первые итоги проведенных вмешательств были опубликованы им в 1962, 1964 и 1974 годах [66].



Рис.8. Кандель Эдуард Израилевич (14.08.1923-1.08.1990)

Успешное внедрение в клинику 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.

Так, возникшая методика криоэкстракции по удалению хрусталика долгое время успешно применялась в офтальмологии [67] (С.Н.Федоров, В.В.Шмелева, В.П.Артемьев и др.). 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 его применения 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 новому направлению – местной криотерапии хронических воспалительных поражений миндалин глоточного кольца.

Для осуществления криотерапевтических режимов воздействия врачам понадобились приборы с ограниченным температурным диапазоном. Поэтому технический поиск был связан с поиском 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 в работе, а его температурные характеристики позволяли применять не деструктивный, а криотерапевтический режим воздействия.

Следующий шаг был связан с идеей применить криогенную методику для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и некоторых местно локализованных формах 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 до сих пор с успехом применяется в урологии для устранения обструктивного синдрома у пациентов старческого возраста.

В 1963-1970 годах успешный опыт криохирургических вмешательств в гинекологии [71], в проктологии [72], в 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]. По справедливости авторы новых разработок криохирургической техники и методики 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 автор сообщил о 50 успешных операциях.

В 1972 году в 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 году 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 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. Особенно положительный эффект отмечен при геморрое, когда разрушение геморроидальных узлов с помощью криодеструктора осуществляется достаточно безболезненно и эффективно. В.Д. Федоров в то же время с сотрудниками осуществил криодеструкцию злокачественных опухолей прямой кишки в неоперабельных случаях и получил положительные результаты [72].

Впоследствии это направление успешно развивал в Сибири В.К. Якушенко, который у 88 пациентов осуществлял криодеструкцию узлов при геморрое и криодеструкцию опухолей прямой кишки в неоперабельных случаях у 177 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 пытался применить поясничную десимпатизацию при лечении эндартериита (1987). Б.П. Сандомирский и И.П. Исаев (1987) в Харькове использовали криохирургический метод при лечении ожогов.

Большие экспериментальные и клинические исследования осуществил в 1987-1988 годах Л.К. Куликов, который изучал 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 инсуломы применил В.А. Непомнящий (1987).

Первую операцию криодеструкции надпочечника при синдроме Иценко-Кушинга выполнила в 1999 году группа Санкт-Петербургских врачей в больнице РАН.

Детально в эксперименте изучил воздействие сверхнизких температур на поджелудочную железу Н.В. Мерзликин в Томске и А.А. Шалимов в Киеве. Установлено, что криовоздействие при температурах  $-140^{\circ}\text{C}$ – $-196^{\circ}\text{C}$  приводит к разрушению ткани железы. Исследование криодеструкции поджелудочной железы при экспериментальном остром деструктивном панкреатите (Н.В. Мерзликин, Т.Б. Комкова) позволили 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 у 40 больных в клинике 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 клинике криодеструкция ведет к разрушению нервных элементов железы, и при использовании разработанной ею методики происходит денервация железы, устранение болевого синдрома. Методика использована при лечении 40 больных с хроническим болевым и псевдоопухолевым панкреатитом с хорошими результатами.

По данным М.Д. Ханевича и Г.М. Манихас довольно успешно применяется криохирургия 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 криохиргического 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 криохиргии до настоящего времени систематическая исследовательская и новаторская техническая работа проводилась и проводится в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина, где сформировалась наиболее значимая научная онкологическая школа, постоянно имеющая в арсенале лечения криогенную технологию. Особенная заслуга в этом принадлежит профессору А.И.Пачесу (рис.9), его коллегам и ученикам [78].

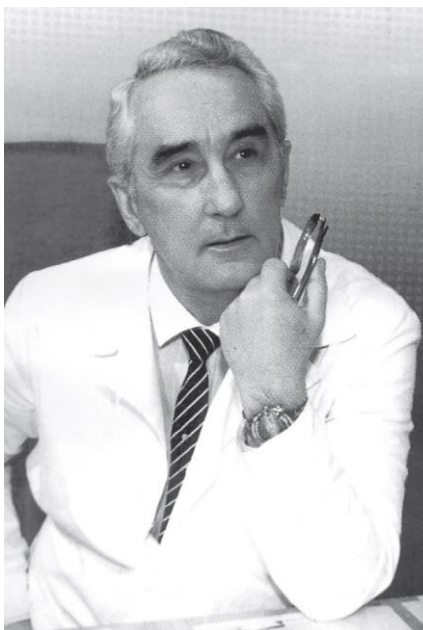


Рис.9. Пачес Александр Ильич

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.Шафранова был разработан также метод комбинированной СВЧ-криодеструкции келоидных рубцов и обширных гемангиом, изучены закономерности морфогенеза и механизмы гистотипической регенерации, характерной для заживления очагов крионекроза [61]. Начиная с 1970 года, проблему криохиргии печени и поджелудочной железы изучали в Сибирском государственном медицинском университете в Томске. Под руководством проф. Б.И.Альперовича (рис.10) [79,80,81] были выполнены всесторонние технические, экспериментальные и клинические исследования. 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].



Рис. 10. Альперович Борис Ильич

На базе Сибирского физико-технического института им. В.Д.Кузнецова были созданы криохирургические аппараты и инструменты, сочетающие эффекты кривоздействия, 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 году в Центральном научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии в Москве были выполнены первые операции криодеструкции злокачественных опухолей костей [82]. С 1976 года 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 после выполнения криодеструкции, что позволяет на практике выполнять экцизионную биопсию после криогенной девитализации опухолевой ткани.

В 1981 году 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] проводили серьезную 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 [87] при вторичной хирургической обработке инфицированных ран.

В Екатеринбурге профессор В.А.Козлов с учениками и последователями [88] внедрил в общехирургическую практику методику криоденервации для лечения острых заболеваний органов брюшной полости, купирования ишемического синдрома при облитерирующих заболеваниях сосудов нижних конечностей. 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.

Появление новых малоинвазивных криохирургических систем, в которых используются тонкие криозонды, потребовала 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 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 программном 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 2000 году в России было организовано криохирургическое общество. С 2001 года в различных городах ежегодно проходят общероссийские научные конференции, в которых принимают участие и зарубежные криохирурги. С 1985 года выходит журнал «Криобиология», с 2001 года в Нижнем Новгороде доктором медицинских наук В.И.Коченовым издается сборник работ «Медицинская криология». В 2008 году в Санкт-Петербурге создан Международный Институт криомедицины, в 2009 году 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.

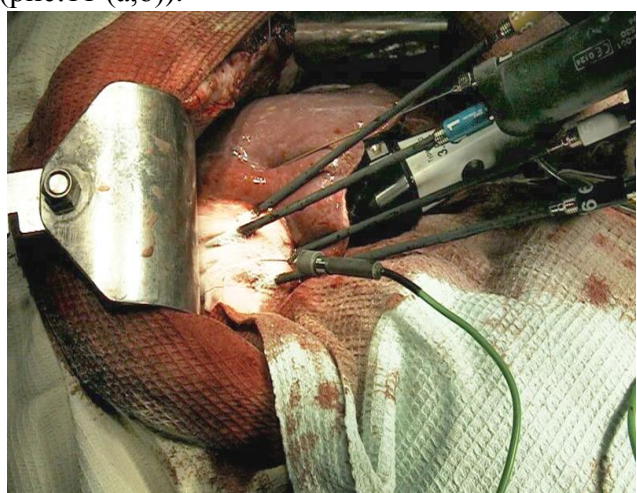
Таким образом, можно прийти к заключению, что российские ученые своевременно сумели оценить преимущества криохирургических методов лечения и после их экспериментального изучения достаточно широко внедрили методы криохирургии в различные области медицины. Этому способствовало создание оригинальных систем и аппаратов для криохирургических операций и положительные результаты, полученные при использовании.

### **КРИОХИРУРГИЯ В ИНСТИТУТЕ ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В. ВИШНЕВСКОГО.**

В Институте хирургии имени А.В. Вишневского криохирургия применяется с конца 2000 г. [93,94]. Начало использования данной методики при новообразованиях печени было начато с применением установки «ERBE CRYUO 6» (Германия). Криодеструкция при помощи установки «ERBE CRYUO 6» может осуществляться как из классических, так и чрескожных доступов под ультразвуковым наведением (рис.11 (а,б)).



а.



б.

Рис.11 (а,б). Установка «ERBE CRYUO 6» (Германия) (а). Этап операции: в опухоль печени установлены 4 криозонда и термопара (б).

Было выполнено 14 вмешательств по поводу новообразований печени, из них 7 операций были произведены лапароскопическим доступом. Трижды были выполнены чрескожные вмешательства под ультразвуковым контролем. На основании нашего скромного опыта мы пришли к следующим выводам по отношению к выбору доступа для проведения криодеструкции:

- Основным доступом должен быть лапаротомный - т.к. во-первых, только полноценные визуальная и пальпаторная ревизия, интраоперационное ультразвуковое исследование позволяют достичь наиболее полной оценки, и во вторых, в большинстве наблюдений криодеструкция является составной частью оперативного вмешательства наряду с резекцией печени.
- Развитие методов лапароскопической диагностики - визуальной, инструментальной ревизии и УЗИ позволило приблизить возможности лапароскопической ревизии к возможностям лапаротомной.
- Лапароскопический доступ может быть эффективно применен преимущественно при солитарных поверхностно расположенных метастазах.
- Транскутанная криодеструкция имеет ограниченные показания и применяется в основном как второй этап криодействия после лапаротомной или лапароскопической, при резидуальных или рецидивных по данным лучевых методов диагностики опухолевых поражениях.
- Методика транскутанной криодеструкции сопряжена с риском неконтролируемого послеоперационного внутрибрюшного кровотечения.

Нами было отмечено, что с применением данной установки невозможно добиться заявленной фирмой-производителем температуры, чаще охлаждение опухоли ограничивалось  $-50^{\circ}\text{C}$ . Криозонды имели значительный диаметр, что диктовало необходимость практически всегда дополнительно использовать локальные гемостатические средства. Развитие большого числа осложнений ( $n=20$ ) в том числе таких как внутрибрюшное кровотечение (5), абсцессы печени (3), тромбоз НПВ (1), почечная недостаточность (2), выраженный асцит (2).

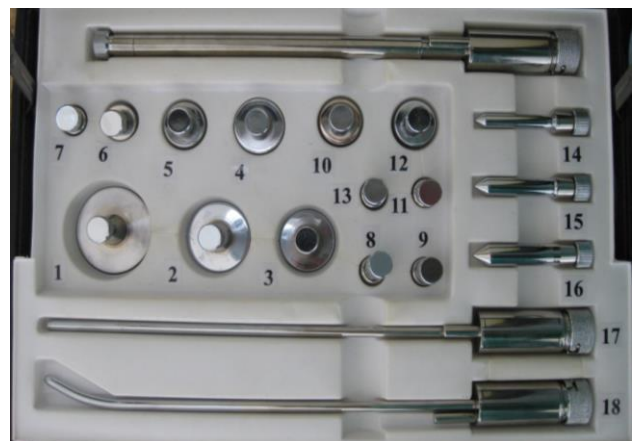
Все это, включая значительную продолжительность циклов активной заморозки и размораживания, послужило причиной отказа от использования данной установки.

С 2007 г. В институте применяется аппарат «Крио-МТ» (рис.12 (а,б)).

Криодеструкция была произведена у 38 больных по поводу рака поджелудочной железы, у 30 пациентов по поводу первичного и метастатического рака печени, рака почки (1), альвеококкоза печени и брюшной полости (9) [95, 96].



а.



б.

Рис. 12 (а,б). Аппарат «Крио-МТ» (а). Набор рабочих насадок (б).

При необходимости возможно сочетание крио с другими методами локальной деструкции, например с РЧА. Такие вмешательства были выполнены у 3-х пациентов (рис.13,14).



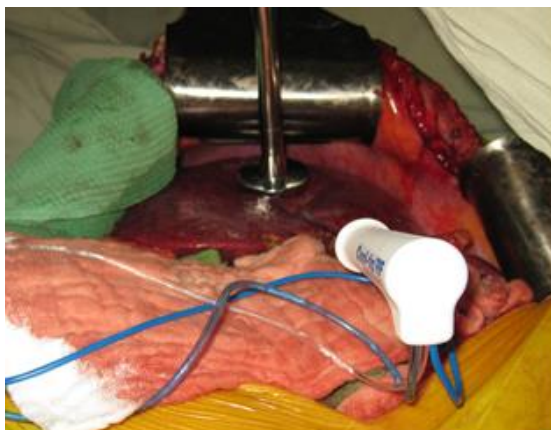


Рис. 13. Этап операции. Сочетание криодеструкции поверхностного образования, расположенного на крупной вене с РЧА интрапаренхиматозного очага.

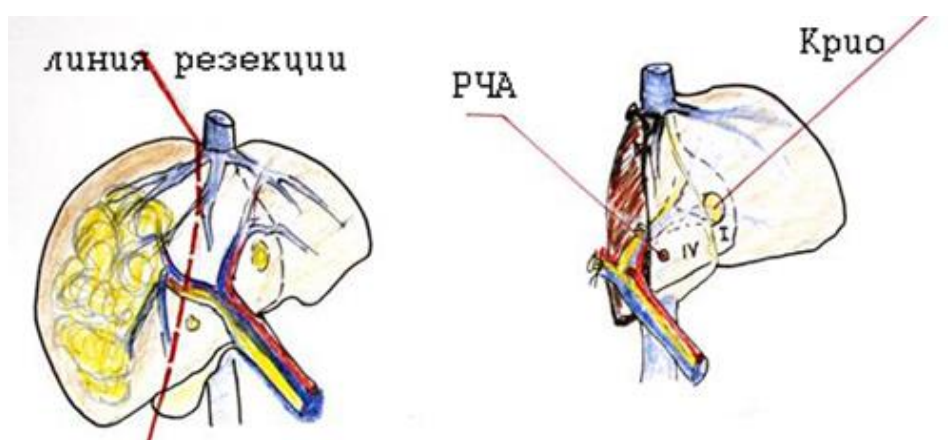
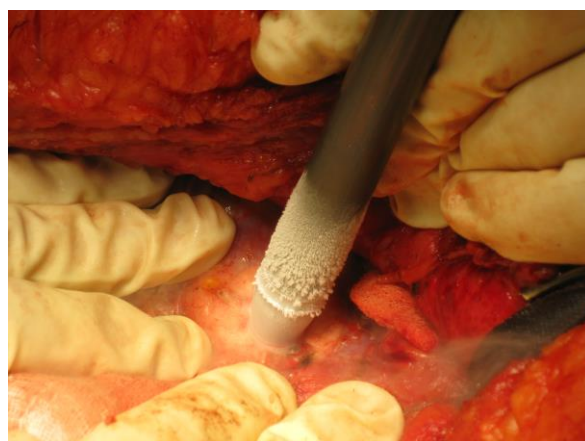


Рис. 14. Комбинация правой гемигепатэктомии с РЧА небольшого интрапаренхиматозного внутриочагового образования с криодеструкцией образования, расположенного непосредственно на ветви воротной вены.

Начиная с 2013 г. в институте начато применение нового криохирургического аппарата «КРИО-01» «ЕЛАМЕД», разработанного Елатомским приборным заводом и компанией «Биомедстандарт», принципиально отличающегося от выпускаемой ими ранее установки «Крио МТ», созданного на базе украинского криоаппарата «Крио-Пульс» (рис. 15).



а



б

Рис. 15(а,б). Криоаппарат «КРИО-01» (а). Этап операции (активная заморозка) (б).

В новой установке учтены недостатки предыдущих приборов, кроме того, она оснащена криозондами для лапароскопических вмешательств. Данное устройство значительно дешевле зарубежных аналогов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Криохирургия является хирургической процедурой, при которой для разрушения ненужной ткани используется заморозка. Данный метод, возникший в девятнадцатом столетии и недавно дополненный новыми технологиями визуализации, является быстро развивающейся, минимально инвазивной хирургической процедурой. Ожидается, что криохирургия и, в особенности, чрескожная криохирургия, станет практичным и эффективным методом лечения рака на ранних и поздних стадиях.

Криохирургия применяется в медицинской практике, как в виде отдельного метода, так и в качестве дополнения к другим видам лечения онкологических заболеваний, и она стала важным оружием в борьбе с раком. Криодеструкция должна рассматриваться как разумная альтернатива существующим хирургическим методам и в некоторых случаях как компонент комбинированного лечения раковых поражений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Большая медицинская энциклопедия. В 30 т. / Под ред. Акад. Б.В.Петровского.-3-е изд.- Т.12. М.: Советская Энциклопедия, 1980. — С. 7—15.
2. Васильев С.А., Песня-Просолов С.Б. Применение криохирургического метода в нейрохирургии. Обзор литературы. // Нейрохирургия. №4.2009. стр. 63-70.
3. Xu K. History of Cryosurgery. // Xu K., Korpan N.N., Niu L. Modern cryosurgery for cancer. "World Scientific." 2012. P.3-27.
4. Gage AA. History of cryosurgery. //Sem Surg Oncol 1998; 14: 99-109.
5. Arnott J. On the treatment of cancer by the regulated application of an anaesthetic temperature. London: Churchill. 1851.
6. Bird H. James Arnott, MD (Aberdeen), 1797-1883, a pioneer in refrigeration. //Anaesthesia 1949; 4:10-17.
7. Cailletet L. Recherches sur la liqu?faction des gaz. // Ann Chemie Physique 1878;15:132-44.
8. Pictet R. Memoire sur la liquefaction de l'oxygene. //Ann Chemie Physique 1878;13:145-227.
9. White AC. Liquid air: its application in medicine and surgery. //Med Rec. 1899; 56:109-12.
10. Whitehouse H. Liquid air in dermatology: its indications and limitations. //JAMA 1907; 49:371-7.
11. Bowen JT, Towle HP. Liquid air in dermatology. //Med. Surg. J. 1907;157:561.
12. Pusey W. The use of carbon dioxide snow in the treatment of naevi and other lesions of the skin. // JAMA 1935; 49:1354 -6.
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;8:1 -4.
16. Gold J. Liquid air and carbonic acid snow: therapeutic results obtained by dermatologists. //N.Y. Med. J. 1910; 92:1276 -1277.
17. Grimmett R. Liquid nitrogen therapy. Histologic observations. //Arch. Dermato.l 1961; 83:563 -567.
18. Allington H. Liquid nitrogen in the treatment of skin diseases.// Calif. Med. 1950; 72:153 -155.Cooper IS. Cryogenic surgery. A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues.// N. Engl. J. Me.d 1963;263:741 -749.
19. Cooper I.S. Cryogenic surgery. A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. // N. Engl. J. Med. 1963; 263: 741-749.
20. Das K, Benzil DL, Rovit RL. Irving S Cooper (1922-1985): a pioneer in functional neurosurgery. //J. Neurosurg. 1998; 89:865 -873.
21. Zacarian S. Cryogenics: the cryolesion and the pathogenesis of cryonecrosis. in: Zacarian SA, ed. Cryosurgery for Skin Cancer and Cutaneous Disorders. St Louis: Mosby. 1985;1-30.
22. Amoils SP. The Joule Thomson cryoprobe. //Arc. Ophthalmol. 1967;78:201 -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; 60: 109-114.
24. Bahn DK, Lee F, Silverman P, et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven-year follow-up. // Clin. Prostate Cancer. 2003; 2: 111-114.
25. Cohen J. Cryosurgery of the prostate techniques and indications. //Review in Urology 2004;6:S21-26.
26. Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer. // Semin. Surg. Oncol. 1998;14:171-174.
27. Seifert JK, Heintz A, Junginger T. Cryotherapy for primary and secondary liver tumors. //Zentralbl. Chir. 2002;127:275-281.

28. Mala T, Edwin B, Mathisen Q., et al. Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumor control. // *Scand. J. Gastroenterol.* 2004;39:571-578.
29. Adam R, Akpınar E, Johann M, et al. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. // *Ann. Surg.* 1997;225:39-50.
30. Lezoche E, Paganini AM, Feliciott F. et al. Ultrasound-guided laparoscopic cryoablation of hepatic tumors: preliminary report. // *World J. Surg.* 1998;22:829-835.
31. Nakazaki H, Watanabe M, Hasebe Y., et al. Percutaneous cryosurgery for liver tumors. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2001;28:1599-1602.
32. Xu KC, Niu LZ, He WB, et al. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma. // *World J. Gastroenterol.* 2003;9:2686-2689.
33. Maiwand MO, Asimakopoulos G. Cryosurgery for lung cancer: Clinical results and technical aspects. // *Technol. Cancer Resear Treat* 2004;3:143-150.
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;131:1007-1013.
35. Niu LZ, Xu KC, et al. Percutaneous cryosurgery for patients with advanced non-small cell lung cancer. // *Technol. Cancer. Res. Treat.* 2007;6:451-452.
36. Wang HW, Zhang YQ, Luo J, et al. Percutaneous lung cancer cryotherapy guided by computer tomography. 2004;27:311-314 (Chinese).
37. Korpan NN. Pancreas cryosurgery. in: Korpan NN. ed. *Basics of Cryosurgery.* // Wein NewYork: Springer-Verlag. 2001:151-154.
38. Xu KC, Niu LZ, Hu YZ, et al. A pilot study on combination of cryosurgery and 125iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer. // *World J. Gastroenterol.* 2008;14:1477-1640.
39. Sabel MS, Nehs MA, Su G, et al. Immunologic response to cryoablation of breast cancer. // *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2005;90:97-104.
40. Kaufman CS, Rewcastle JC. Cryosurgery for breast cancer. // *Technol. Cancer. Resear. Treat.* 2004;3:165-175.
41. Staren ED, Sabel MS, Gianakakis LM, et al. Cryosurgery of breast cancer. // *Arch. Surg.* 1997;132:28-33.
42. Delworth MG, Pisters LL, Fornage BD, et al. Cryotherapy for renal cell carcinoma and angiomyolipoma. // *J. Urol.* 1996;155:252-254.
43. Rukstalis DB, Khorsandi M, Garcia FU, et al. Clinical experience with open renal cryoablation. // *Urology.* 2001; 57:34-39.
44. Gill IS, Matin SF, Desai MM, et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol* 2003;170:64-68.
45. Moon TD, Lee FT, Hedican SP, et al. Laparoscopic Cryoablation under Sonographic Guidance for the Treatment of Small Renal Tumors. // *J. Endourol.* 2004; 18:436-440.
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;19:291-296.
47. Sewell PE, Howard JC, Shingleton WB, et al. Interventional magnetic resonance image-guided percutaneous cryoablation of renal tumors. *South Med J* 2003;96:708-710.
48. Shingleton WB, Sewell PE Jr. Cryoablation of renal tumours in patients with solitary kidneys. // *BJU Int.* 2003;92(3):237-239.
49. Gore JL, Kim HL, Schulam P. Initial experience with laparoscopically assisted percutaneous cryotherapy of renal tumors. // *J. Endourol.* 2005;19:480-483.
50. Kodama Y, Abo D, Sakuhara Y, et al. MR-guided percutaneous cryoablation for bilateral multiple renal cell carcinomas. // *Radiat. Med.* 2005; 23: 303- 307.
51. Cowan BD. Myomectomy and MRI-directed cryotherapy. // *Semin. Reprod. Med.* 2004; 22:143-148.
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;22:391-397.
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;190:639-643.
54. Zreik TG, Rutherford TJ, Palter SF, et al. Cryomyolysis, a new procedure for the conservative treatment of uterine fibroids. // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 1998;5:33-38.
55. Duleba AJ, Heppard MC, Soderstrom RM, et al. A randomized study comparing endometrial cryoablation and rollerball electroablation for treatment of dysfunctional uterine bleeding. // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2003;10:17-26.
56. Joosten JAA, Van Muijen GNP, 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;41:49-58.
57. Matsumura K, Misao A, Saji S, et al. Antitumor immunity in the relatively early period after cryosurgery. Experimental study using rat's metastasizing mammary tumor. // *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1983;84:1130-1137 (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;87:273-277 (Japanese).
59. Ikekawa S. Cryochemotherapy. An animal experiment and clinical evidence. in: Korpan NN. ed. *Basics of Cryosurgery.* // Wein NewYork: Springer-Verlag. 2001:25-30.
60. Mir LM, Rubinsky B. Treatment of cancer with cryochemotherapy. // *Br. J. Cancer.* 2002;86:658.
61. Baust JG, Gage AA, Clarke D, et al. Cryosurgery: a putative approach to molecular-based optimization. // *Cryobiology.* 2004;48:190-204.

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., Гладько В.В., Короткий Н.Г., Гераськин Н.Г., Письменскова А.В. Келоидные рубцы. Новые технологии лечения. Часть 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. // Вопр. нейрохирургии. -1962. -№4.-С.51-54.
67. Шмелева В.В. Хирургия катаракты: Автореферат дисс...д-ра мед.наук. М.-1970.-16.
68. Потапов И.И., Рудня П.Г.,Тарлычева Л.С.,Шеврыгин Б.В. Криохирургия в оториноларингологии.М.:Медицина,1975.-186с.
69. Чернышук В.И., Иськив Б.Г. Криохирургическое лечение в оториноларингологии (Итоги 30-летней работы). Хмельницкий, 2009. – 32 с.
70. Шалимов А.И., Зюкин Н.А., Гдовский В.А., Лурье Ю.Ю., Маслов Ф.М., А.И.Фрейдович. Криодеструктор предстательной железы. // Медицинская техника,1970,№2,С.55-57.
71. Грищенко В.И., Сандомирский Б.П., Бабийчук Г.О. Застосування холоду в медицине.- К.:Здоров'я,1989.-40с.
72. Федоров В.Д., Дульцев Ю.В. Проктология. М.-Медицина.-1984.-383 с.
73. Альперович Б.И., Парамонова П.М., Мерзликин Н.В. Криохирургия печени и поджелудочной железы. Томск.-1985.-125с.
74. Кандель Э.И., Чирешкин Д.Р., Шальников А.И. Итоги развития криохирургии и перспективы дальнейших исследований.//Вестник АН СССР.-1978.-№3.- С.3-13.
75. Грищенко В.И. (ред.) Практическая криомедицина. Киев, 1987. Кандель Э.И. Пути развития криохирургии. // Криохирургия. Под ред. Э.И.Канделя. – М.: Медицина, 1974.- С.7 – 14.
76. Пачес А.И., Шенталь В.В., Птуха Т.П., Рикберг А.Б., Тушкевич Л.И. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи.-М.:Медицина,1978. -168 с.
77. Ханевич М.Д., Манихас Г.М. Криохирургия рака поджелудочной железы. //СПб. «Аграф+». 2011. 226 стр.
78. Птуха Т.П. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи. М.- 1978. 69 стр.
79. Старков Ю.Г. Шишин К.В. Криохирургия очаговых поражений печени. (Обзор литературы). // Хирургия. 2000.№7. стр.53-59.
80. Альперович Б.И. Хирургия печени и желчных путей. Томск. – 1997. – 605 с.
81. Альперович Б.И. Исторический очерк криохирургии 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. Сборник трудов ЦИТО.-М.,1975.-С.124-127.
83. Демичев Н.П., Горбатенко А.И. Криохирургия опухолей костей нижних конечностей. Астрахань.: Изд-во «АКРА», 2006. - 194 с.
84. Демичев Н.П., Войнов С.А. Криохирургия гигантоклеточных опухолей костей.- Астрахань.: Изд-во «Волга», 2009. - 174 с.
85. Кожевников В.А. Криохирургический метод лечения в детской и взрослой онкологической практике.// Хирургия.-1985- № 7, 1985.- С.125-129.
86. Кожевников Е.В. Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава с использованием артроскопической криотехнологии: Дисс...д-ра мед.наук. Барнаул, 2005. – 39 стр.
87. Боженов 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., Бабушкин Д.А., Головкин Е.Б., Макарович А.Г., Зеленцов И.В. Криотехнологии в хирургии. Екатеринбург, 2001.-17с.
89. Кузнецова Н.Л. с соавт. 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., A.P.Andreev, Pinaev G.P., Prokhorov G.G., Vlasova A.V. 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. "Springer" Wien New York, 2001. P.15-24.
91. Прохоров Д.Г. Оптимизация криогенного разрушения опухолей и оценка роли ультразвукового мониторинга при криохирургических вмешательствах: Дисс... канд.мед.наук.-СПб, 2005.-22с.
92. Raydan M., Shubin N.A., Blinova M.I., Prokhorov G.G., Pinaev G.P. The effect of low temperature on human skin cells, in vitro: 15th World Congress International Society of Cryosurgery jn 1-4 October 2009. Saint-Petersburg, Russia.-P.54-55.
93. Старков Ю.Г., Вишневецкий 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., 5-6 июня 2001 г. С. 149-152.

94. Старков Ю. Г., Вишневский В. А., Шишин К. В., Икрамов Р. З, Ионкин Д. А., Скуба Н. Д. Крихирургия очаговых поражений печени. // *Анналы хирургической гепатологии*. 2002. Т.2. №2. Стр. 28-34.
95. Чжао А.В., Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И., Ветшева Н.Н., Кунгурцев С.В. Возможность использования криолизиса при первичном и метастатическом раке печени. // *Материалы XX Юбилейного Международного Конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»*. Донецк. 18-20 сентября 2013 г. стр.54-55.
96. Zhao A.V., Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I., Vetsheva N.N., Shurakova A.B., Kungurtsev S.V. Cryodestruction technology for liver and pancreatic malignancies.// *10<sup>th</sup> Congress E-AHPBA*. 2013. 29<sup>th</sup>-1<sup>st</sup> May. Belgrade. Serbia. Book of abstracts. P304. P.549.