

КОНЦЕПЦИЯ ПЕРВИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ БИОТКАНЕЙ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ КРИОВОЗДЕЙСТВИИ

Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В., Хрисанов П.В., Стенько А.Г., Дерунова В.И.
Москва, РГМУ

За последние 40 лет методы разрушения различных патологических образований с помощью низких температур (криодеструкция) нашли широкое применение в медицине, что способствовало формированию нового направления, получившего название «криохирургия». Суть криодеструкции заключается в устранении патологического образования путем быстрого локального замораживания с помощью хладагента, наиболее удобным из которых является жидкий азот с $t_{\text{кипения}} - 196 \text{ }^\circ\text{C}$. специальная криогенная аппаратура позволяет воздействовать на патологический очаг в режиме распыления или контактным способом с использованием криоадаптера со специально подобранным наконечником. Преимущества криохирургических операций по сравнению с традиционными очевидны: простота исполнения и в то же время высокая точность, бескровность и безболезненность. После криодеструкции не наблюдается заметной общей реакции организма, а регенерация протекает быстро и часто имеет органотипический характер. Все это обуславливает высокую эффективность лечения.

Указанные факторы привели к расширенному применению метода криодеструкции как в отечественных, так и в зарубежных клиниках. Несмотря на это, в области криохирургии существует целый ряд теоретических и практических вопросов, которые тесно связаны с вопросом о терапевтических возможностях криогенного метода и о рациональных показаниях к его применению.

Так, несмотря на достигнутые успехи, возможности криогенного метода при лечении заболеваний не гарантируют полную гибель патологической ткани. В связи с этим предпринимаются попытки достигнуть усиления разрушающего действия криодеструкции, а также ее управляемости. Среди методов усиления криодеструкции наибольшее распространение получило применение повторных циклов замораживания-оттаивания, введение в зону разрушения растворов лидокаина, адреналина, дистиллированной воды, создание предварительной ишемии, сочетание с ультразвуком.

На наш взгляд, объяснение разрушающего действия низких температур за счет внеклеточной и внутриклеточной кристаллизации воды с последующей ее рекристаллизацией для криохирургии является недостаточным, так как оно не учитывает структурные и метаболические особенности тканей. Биологические ткани являются плотной, упругой и энергетически насыщенной системой. Так, в 1 см^3 находится $10^{10} - 10^{12}$ клеток, а 1 грамм массы тела человека выделяет в 10000 раз больше тепла, чем 1 грамм массы Солнца. Поэтому для организма криоинструмент с контактным наконечником является точечным источником холода, даже при условии использования мощной холодопроизводительности криогенной установки. До сих пор не существует стройной концепции в механизме первичного повреждения биологических тканей при криодеструкции. В настоящее время большинство криохирургов традиционно придерживаются теории Mazur P. (1961) о двухфазном механизме криодеструкции. Согласно ей, деструкция тканей обусловлена внутриклеточной и внеклеточной кристаллизацией воды с последующей ее рекристаллизацией, за счет чего повреждаются клеточные мембраны и возникает деструкция и в дальнейшем некроз клетки. Однако эта теория была создана на основании изучения режимов криоконсервации суспензий клеток и не может быть полностью экстраполирована на ткань. Двухфазная теория

криодеструкции клеток не учитывает ряд важных факторов: во-первых, теплофизических свойств ткани, связанных, в первую очередь, с процессами микроциркуляции и тканевым метаболизмом; во-вторых – состояния воды в ткани; в третьих - расположения слоев ткани относительно криоаппликатора; в-четвертых – естественной криопротекции живой ткани, связанной со сложной системой внутритканевых и внутриорганных регуляторных взаимодействий. Считают, что процесс криодеструкции ткани включает 2 этапа: первичное повреждение, связанное с непосредственной деструкцией клеток под влиянием низкой температуры, и вторичное повреждение, обусловленное гибелью патологической ткани в результате нарушения гемодинамики и в ходе асептического воспаления.

Вместе с этим экспериментальные данные по количественному анализу роли сосудистых нарушений в развитии крионекроза немногочисленны.

С другой стороны, практика показывает, что при ряде заболеваний аппаратная криодеструкция не гарантирует полную гибель патологической ткани. Вызывает сомнение эффективность некоторых распространенных методик воздействия, а именно аппликаций и распыления жидкого азота, при которых скорость охлаждения ткани мала. Наши предшествующие исследования показывают, что ограничение возможностей криогенного метода обусловлены теплофизическими свойствами тканей. К сожалению, практические врачи не всегда учитывают этот важнейший факт, что зачастую приводит к необоснованному использованию криогенного лечения и, как следствие, - к неадекватной оценке его эффективности.

С учетом реальных возможностей метода криодеструкции, очевидно, что перспективы дальнейшего развития криохирургии подразумевают в первую очередь решение вопроса об усилении криовоздействия с сохранением всех преимуществ низкотемпературного метода лечения. Наш опыт показывает, что среди многочисленных методов усиления криодеструкции наиболее эффективным оказалось сочетание предшествующего облучения полем СВЧ с последующей аппаратной криодеструкцией.

Таким образом, в области криохирургии существует ряд вопросов, требующих ответа или детализации. Во-первых, это вопрос о механизме повреждения тканей при криовоздействии. Во-вторых, о факторах, ограничивающих объем крионекроза. В-третьих, об эффективном усилении криодеструкции без утраты ее основных положительных свойств. Эти вопросы, на наш взгляд, должны решаться комплексно. Поэтому в настоящей работе представлены результаты наших работ, проводимых в данном направлении с 1980 года по настоящее время.

Проведенные исследования показали, что время прохождения радиоксенона до криовоздействия и в конце процесса криодеструкции практически не отличается и составляет $24,7 \pm 1,3$ секунды и $23,6 \pm 2,0$ секунды. Очевидно, что органный кровоток при криовоздействии не претерпевает заметных изменений. Полученные данные свидетельствуют о том, что действие низкой температуры носят строго локальный характер, его действие происходит на уровне микроциркуляторного русла и не вносит существенных изменений в гемодинамику органа. Оно не сопровождается в дальнейшем болевым синдромом и заметной общей реакцией организма.

Очевидно, что криоинструмент является для организма точечным источником холода, и криовоздействие на биоткани можно сравнить с погружением небольшого холодного предмета в объемную «раскаленную ванну». Тепловое сопротивление тканей, обусловленное активацией метаболических процессов, быстро компенсирует снижение температуры перифокально от области воздействия. Важно подчеркнуть, что стабильность кровотока при действии низкой

температуры указывает на стабильность метаболических процессов, что необходимо учитывать при расчетах тепловых взаимоотношений криоинструмента и ткани.

Полученные данные убедительно показывают, что при криодеструкции первично возникают, во-первых, механическое повреждение всех элементов ткани, расположенных под криоапликатором, и, во-вторых – повреждение сосудистых стенок и нарушение реологических свойств крови. Это связано с напряжением, развивающимся в ткани при локальном охлаждении (по некоторым данным 30 кг/см^2), которые лежат в основе эффектов пучения и смещения и, возможно, в какой-то степени – с повреждениями элементов ткани кристаллами льда. Поскольку мишенью для криодеструкции является вода, а наибольшее ее количество сосредоточено в сосудах, то наибольшему разрушению подвергается сосудистое русло ткани.

Деструкция сосудов и нарушение реологических свойств крови приводят к блокаде в очаге криовоздействия, формированию очага ишемии и развитию воспалительной реакции. Тотальный некроз гепатоцитов в области воздействия, а также некротические изменения сосудистых стенок развиваются в течение 24 часов после криовоздействия. Следовательно, некроз большинства клеток в области криодеструкции развивается вторично, по причине ишемии. Лишь часть клеток на глубине около 300 мкм гибнет под криоапликатором непосредственно, в результате прямого повреждения.

Первичные и вторичные изменения в ткани печени после криодеструкции:

Первичные изменения:

1. деструкция стенок сосудов микроциркуляторного русла
2. изменение реологических свойств крови
3. некроз гепатоцитов в области контакта с криоапликатором

Вторичные изменения:

1. развитие ишемического некроза ткани
2. воспалительная реакция

Именно физическая структура ткани и, в частности, содержащейся в ней воды, а также степень развития микроциркуляторного русла на 60 % определяют величину объема замораживания. Стабильность органного и общего кровотока при криодеструкции свидетельствует о том, что организм «не замечает» это воздействие. В то же время локально, на тканевом уровне, происходит изменение микроциркуляторных процессов и местного метаболизма.

Основными факторами, определяющими эффективность криовоздействия, является скорость охлаждения и теплопроводность среды. Важно отметить, что скорость падает в слоях ткани, расположенных глубоко относительно криоапликатора. При криодеструкции в ткани в течение короткого времени происходит движение ледяного фронта. На границах и внутри последнего возникают деформационные процессы (пучение, смещение, образование трещин). Затем ледяной фронт останавливается, что соответствует прекращению увеличения зоны охлаждения. Для клинициста это означает бессмысленность дальнейшего низкотемпературного воздействия на патологическое образование.

Криодеструкция тканей имеет черты стохастического процесса и его математические модели всегда приближительны. Несмотря на это, с помощью метода электроаналогий были получены конфигурации предельных зон замораживания.

На основании анализа температурных кривых, представленных в литературе, нам удалось построить усредненную кривую температуры замораживания в зависимости от времени криовоздействия. Согласно полученным данным,

продолжительность эффективного криовоздействия, обуславливающего рост зоны замораживания, лежит в площади, заштрихованной на рисунке 6. Далее следует плато. Следовательно, параметры режима криовоздействия расположены внутри площади, ограниченной подъемом кривой и началом плато. Если используется мощный криоаппарат, то кривая пойдет более круто, но выявленная зависимость не изменяется. Расчетное время криодеструкции составляет около 20 минут, реальное – около 10 минут. Далее наступает термодинамическое равновесие, и дальнейшее криогенное воздействие не приводит к увеличению зоны замораживания и не имеет смысла.

При измерении градиента температур в тканях при криодеструкции установлено, что на поверхности температура составляет -160°C , а через 7-8 минут воздействия на глубине 1,5-2,5 см регистрируется всего 0°C , что свидетельствует о термодинамическом равновесии и остановке роста зоны замораживания. Такой же 0°C регистрируется на границе ледяного поля на поверхности.

При этом можно отметить, что ткани сами как бы «программируют», ограничивают величину зоны замораживания, что имеет место даже при применении криоаппаратов с большой холодопроизводительностью. Исходя из этого, исчезает иллюзия возможности программного замораживания тканей, а также об оптимальности использования в клинике крупных криосистем. В этом нет необходимости, так как на практике небольшие криоаппараты, к тому же более простые для использования и более дешевые, оказываются не менее эффективными.

Очевидно, что с помощью криогенного воздействия, независимо от типа применяемого криоаппарата, практически невозможно разрушить большой объем ткани. С этим связано то, что криохирургические методы применяют главным образом для лечения поверхностных образований кожи и слизистых оболочек, где объем разрушения невелик, область доступна для визуального наблюдения и не требуется сложных методов контроля.