

УДК 577.422:612.111:57.043

М.И. Гасанов¹, А.В. Гурин², В.В. Клепиков³, М.П. Ларин^{4*},
С.А. Понятовский⁵, Г.Г. Прохоров^{5,6}

Вакуумный криотермозонд для деструкции злокачественных опухолей

UDC 577.422:612.111:57.043

M.I. Gasanov¹, A.V. Gurin², V.V. Klepikov³, M.P. Larin^{4*},
S.A. Ponyatkovskiy⁵, G.G. Prokhorov^{5,6}

Vacuum Cryo-Thermal Probe for Destruction of Malignant Tumors

Реферат: Разработано, изготовлено и испытано несколько конструкций вакуумного криотермозонда, предназначенного для разрушения опухолей путём двух- или трёхкратного замораживания с использованием жидкого азота и последующего активного отогрева до 40°C. Игла криотермозонда имеет длину от 100 до 200 мм и наружный диаметр от 1,5 до 2 мм. Внутри иглы коаксиально расположены две трубки с зазорами между ними, а также пространство для вакуумной термоизоляции, каналы для подачи жидкого азота в периферическую часть иглы и возврата газообразного азота. Концевая часть иглы на протяжении около 20 мм лишена вакуумной термоизоляции и может охлаждаться жидким азотом или нагреваться нагретыми парами азота, при этом температура остальной наружной части иглы отличается от температуры окружающей среды незначительно. Для подачи жидкого и газообразного азота в криотермозонд используется криостат ёмкостью 10 л. Благодаря тому, что криостат может размещаться на расстоянии 0,5–1 м от пациента, гидравлическое сопротивление трубопроводов, соединяющих криостат с криозондом, значительно снижено, и для эффективного охлаждения зонда достаточно поддерживать в криостате давление 2–4 атм.

Ключевые слова: криомедицина, криохирurgia, криотермозонд, криостат, криодеструкция, злокачественная опухоль.

Реферат: Розроблено, виготовлено та досліджено декілька конструкцій вакуумного криотермозонда, пристосованого для руйнування пухлин шляхом дво- або трикратного заморожування з використанням рідкого азоту та наступного активного відігрівання до 40°C. Голка криотермозонда має довжину від 100 до 200 мм і зовнішній діаметр від 1,5 до 2 мм. Всередині голки коаксиально розташовано дві трубки з проміжками між ними, а також простір для вакуумної термоізоляції, канали для постачання рідкого азоту в периферійну частину голки і повернення газоподібного азоту. Кінцева частина голки на відстані біля 20 мм не має вакуумної термоізоляції і може охолоджуватися рідким азотом або нагріватися нагрітими парами азоту, при цьому температура решти зовнішньої частини голки відрізняється від температури оточуючого середовища незначно. Для постачання рідкого та газоподібного азоту в криотермозонд використовується криостат об'ємом 10 л. Завдяки тому, що криостат може бути розміщено на відстані 0,5–1 м від пацієнта, гідрравлічний опір трубопроводів, які з'єднують криостат з криозондом, значно знижено, і для ефективного охолодження зонда достатньо підтримувати в криостаті тиск 2–4 атм.

Ключові слова: криомедицина, криохірургія, криотермозонд, криостат, криодеструкція, злоякісна пухлина.

Abstract: The authors have designed, manufactured and tested several constructions of vacuum cryo-thermal probe intended for ablation of tumors by two- or three-fold freezing using liquid nitrogen and the following active heating up to 40°C. Needles of cryo-thermal probes are of 100 to 200 mm and from 1.5 to 2 mm outer diameter. The needle has two tubes coaxially arranged inside with the gaps in between, as well as the space for vacuum thermoinsulation, channels for supply of liquid nitrogen into peripheral part of needle and retrace of nitrogen vapors. The end of needle is deprived of vacuum thermoinsulation over a length of 20 mm and may be cooled by liquid nitrogen or heated by warmed nitrogen vapors, herewith the temperature of the remaining outer part of needle differs insignificantly from the room temperature. Cryostat of 10 l is used to supply liquid and nitrogen vapors into cryo-thermal probe. Due to the fact that cryostat may be placed in 0.5–1 m from a patient the hydraulic resistance of pipeline connecting the cryostat with cryo-thermal probe is significantly decreased, and for effective cooling of probe it is sufficient to maintain the pressure of 2–4 Bar in cryostat.

Key words: cryomedicine, cryosurgery, cryo-thermal probe, cryostat, cryodestruction, malignant tumor.

¹ООО «МедСпецТруб», г. Санкт-Петербург

² ЗАО «ИНТЕК», г. Санкт-Петербург

³ОАО «СКБ ИС», г. Санкт-Петербург

⁴Лаборатория вакуумных и криогенных систем, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

⁵ООО «Международный институт криомедицины», г. Санкт-Петербург

⁶ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

*Автор, которому необходимо направлять корреспонденцию:
ул. Политехническая, 29, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация 195251
электронная почта: marxen@mail.ru

¹MedSpetsTrub Ltd., St. Petersburg, Russia

²CJSC INTEK, St. Petersburg, Russia

³JSC SKB IS, 195009, St. Petersburg, Russia

⁴Laboratory of Vacuum and Cryogenic Systems, St. Petersburg State Polytechnical University, St. Petersburg, Russia

⁵International Institute of Cryomedicine, St. Petersburg, Russia

⁶N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of Russia, St. Petersburg, Russia

* To whom correspondence should be addressed:
29 Polytekhnikeskaya str., St. Petersburg, Russia 195251
e-mail: marxen@mail.ru

Методы низкотемпературной деструкции (разрушения) патологических тканей с помощью специальных криозондов применяются в клинической медицине с 1960 года [1, 8]. Современная технология локальной криодеструкции заключается в точном и безопасном введении в опухоль специального инструмента под контролем ультразвукового диагностического аппарата, компьютерного или магниторезонансного томографа. После достижения опухоли и выполнения биопсии (т.е. получения образца ткани опухоли для гистологических исследований) криотермозонд вводится в опухоль, и в него подается хладагент. Происходит охлаждение тканей опухоли с формированием ледяного блока в форме эллипсоида на холодном конце инструмента (рис. 1). Процесс контролируется локальными термодатчиками и перечисленными выше средствами мониторинга. Полное разрушение злокачественных клеток происходит уже при температуре ниже -40°C и 5-минутной экспозиции в двух циклах замораживания. После первого цикла криотермозонд переводится в режим нагревания, в результате чего активизируется жизнедеятельность раковых клеток, находящихся внутри ледяной зоны в условиях отсутствия местного кровообращения. Ишемия оказывается дополнительным фактором разрушения патологических клеток. Следующий цикл замораживания вызывает необратимые изменения структуры клеток, которые после криодеструкции погибают в течение ближайших суток. В процессе последующего аутолиза опухоли в кровоток поступают белковые соединения, несущие опухолевые антигены. Ранее было показано [6, 10], что при этом в организме пациентов вырабатываются антитела к раковым антигенам, титр которых возрастает в сотни раз, что приводит к стабилизации и регрессу заболевания.

Ранее нами были проведены теоретические, лабораторные и экспериментальные исследования культур различных злокачественных клеток, в том числе извлечённых непосредственно из опухолей [5]. Сведения о криорезистентности клеток в зависимости от их гистологической принадлежности и степени дифференцировки представлены в отдельной публикации [9].

Современные криохирургические системы, использующие в качестве хладагента жидкий азот, имеют значительный наружный диаметр криозонда – не менее 3 мм, что связано со сложностью изготовления инструментов с приемлемой величиной гидродинамического сопротивления. Для обеспечения необходимого потока в контуре криозонда создается рабочее давление на уровне 50 атм., что

Methods of low-temperature destruction of pathological tissues using special cryoprobes have been applied in clinical medicine since 1960 [1, 8]. Contemporary technology of local cryodestruction consists in accurate and safe introduction of special tool into a tumor under control of ultrasonic device, computer-assisted or magnetic resonance tomography. After reaching the tumor and biopsy performing the cryothermal probe is inserted into the tumor and the coolant is supplied. Cooling of tumor tissues occurs with formation of ice ball of ellipsoid shape at cooled tip of the tool (Fig. 1). The process is controlled by local temperature sensors and monitoring tools mentioned above. Complete destruction of malignant cells occurs at the temperature below -40°C and exposure for 5 min in 2 freezing cycles. After the first cycle, cryo-thermal probe is switched to heating mode and this results in activation of cancer cells function inside an ice ball in the absence of local blood circulation. Thus, ischemia is an additional factor of the destruction of abnormal cells. The following freezing cycle causes irreversible changes in the structure of cells that would die during several days. After subsequent autolysis of tumor the protein substances being tumor antigens enter the blood flow. It was shown recently [6, 10] that this process is accompanied with production of antibodies against cancer antigens in patient's organism, hundreds times



Рис. 1. Сформированный ледяной блок на охлаждённом жидким азотом конце иглы криотермозонда. Масштабная линейка 1 см.

Fig. 1. Ice ball formed on the cryo-thermal probe needle tip cooled by liquid nitrogen. Bar 1 cm.

в случае повреждения опасно для пациента и медицинского персонала. В частности, это касается криосистем, производимых в США и Израиле. Работа таких систем основана на эффекте Джоуля-Томпсона и использовании аргона и гелия с рабочим давлением внутри одноразового инструмента 300 атм. Немаловажно, что себестоимость технического обеспечения операции с применением указанных криосистем и только одного криозонда превышает квоты обязательного медицинского страхования в Российской Федерации.

Целью представленной работы является создание новых криомедицинских аппаратов, которые не имели бы перечисленных недостатков и соответствовали современным требованиям медицины: минимальная травматичность, безопасность для пациента и персонала, высокая эффективность, простота применения и экономичность оборудования.

На рис. 2 показан чертёж разработанного криотермозонда. В нижней части рисунка приведена игла, являющаяся продолжением зонда (в верхней части рисунка).

Криотермозонд состоит из медной трубки 1 для откачки содержимого пространства 2 внутри корпуса 3 до давления 40 Па и ниже с последующей герметизацией «откусом». Внутри корпуса 3 длиной около 65 мм и шириной 20 мм (прямоугольной и цилиндрической формы) размещён сосуд 5, содержащий капсулу 6 с адсорбентом 7 (активированный уголь типа СКТ), имеющий перегородку из пористой меди 4, капсулу 8, которая соединена с внутренней трубкой 9 иглы. Сосуд 5 соединён с промежуточной трубкой 10 иглы, а корпус 3 – с её наружной трубкой 11. Полость сосуда 5 имеет входные трубки 12 и 14, а полость капсулы 8 – входную трубку 13. Трубки 12, 13, 14 соединяются с корпусом 2 соответственно патрубками 15, 16, 17.

На рис. 3 показан конец иглы, который вводят непосредственно в опухоль.

Наружная часть трубки 1 данного зонда имеет диаметр 2 мм и толщину стенки 0,1 мм. Зазор между наружной трубкой 1 и промежуточной трубкой 2 составляет 0,2 мм, а толщина стенки промежуточной трубки – 0,1 мм; зазор между трубкой 2 и внутренней трубкой 3 – 0,15 мм, а толщина стенки трубки 3 составляет 0,05 мм, а её внутренний диаметр – 0,8 мм. Между трубками 1 и 2 имеется кольцевая вставка 4 из нержавеющей стали шириной 3 мм и толщиной 0,15 мм, которую при сборке иглы герметично приваривают по всему периметру точечной сваркой к наружной поверхности трубки 2, затем наружную трубку 1 наде-

increase of their titer, and as a result with stabilization and regression of the disease.

We have previously carried out theoretical, laboratory and experimental studies in cultures of various malignant cells, including isolated immediately from tumor tissues [7]. Information on cryoresistance of cells depending on their histological specificity and differentiation rate could be found elsewhere [9].

Contemporary cryosurgical systems which utilize liquid nitrogen as a coolant have a significant outer diameter of cryoprobe (not less than 3 mm), that is associated with the complexities in manufacturing the tools with a acceptable hydrodynamic resistance. Required flow in the cryoprobe circuit could be provided by a operating pressure of 50 Bar, which is undesirable in terms of safety regulations for the patients and medical personnel. It concerns in particular the cryosystems manufactured in USA and Israel based on Joule-Thompson effect, which utilize argon and helium with working pressure within a disposable tool up to 300 Bar. It is also important that the prime cost of technical assistance using these cryosystems and disposable cryoprobe exceeds the quota of compulsory medical insurance in the Russian Federation.

The aim of performed studies was the creation of new cryomedical devices considering these shortcomings and meeting the modern medical requirements: minimum injury, safety for patient and staff, high efficiency, easy utilization and affordability of equipment.

Fig. 2 presents the scheme of the designed cryoprobe. Lower part of the figure shows the needle of cryo-thermal probe.

Cryo-thermal probe contains a copper pipe 1 to pump out the content of space 2 inside casing 3 down to a pressure of 40 Pa and lower, which is sealed after that by 'cut off'. Casing 3 which is 65 mm long and 20 mm wide (of rectangular or cylindrical shape) contains vessel 5 and capsule 6 filled with adsorbent 7 (activated carbon of ACT type), the division plate of the porous copper 4 and capsule 8 connected to the inner tube of needle 9. Vessel 5 is connected to the intermediate tube 10 of the needle, and casing 3 is connected to the outer tube 11. Cavity of vessel 5 has input tubes 12 and 14 and the cavity of the capsule 8 has inlet tube 13. Tubes 12, 13, 14 are connected to casing 2 with tubes 15, 16, 17, respectively.

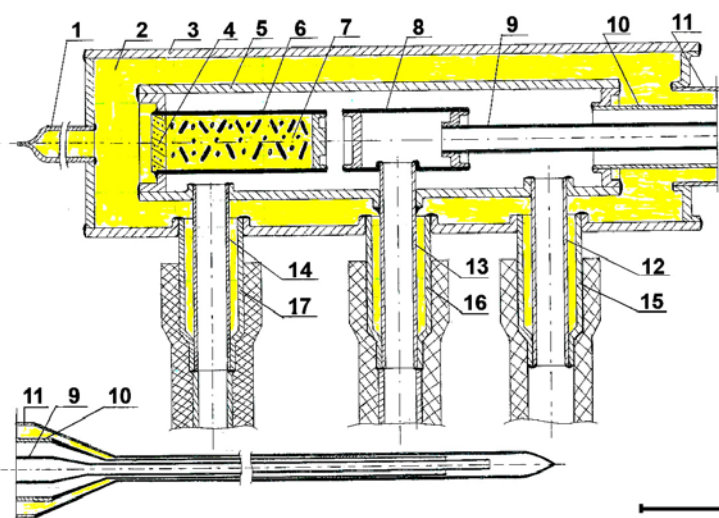
Fig. 3 represents the tip of the needle that is directly injected into the tumor.

The outer part of the tube 1 of the probe has a diameter of 2 mm and a wall thickness of 0.1 mm. The gap between the outer tube 1 and the intermediate tube 2 is 0.2 mm, and the thickness of the first tube is 0.1 mm; the gap between tube 2 and inner tube 3 makes



Рис. 2. Конструкция криотермозонда: 1 – медная трубка для откачки вакуумируемого пространства зонда; 2 – вакуумный объём; 3 – корпус зонда; 4 – перегородка из пористой меди; 5 – внутренний сосуд; 6 – капсула для адсорбента; 7 – адсорбент; 8 – капсула для подачи жидкого азота в полость иглы; 9 – внутренняя трубка иглы; 10 – промежуточная трубка иглы; 11 – наружная трубка иглы; 12 – входная трубка для «форсажной» подачи жидкого азота в полость сосуда 5; 13 – входная трубка для подачи жидкого азота в полость капсулы 8; 14 – трубка для выхода азота из полости сосуда 5; 15, 16, 17 – патрубки, соединяющие трубки 12, 13, 14 с корпусом 2. Масштабная линейка 10 см.

Fig. 2. Cryo-thermal probe: 1 – copper tube to vacuumize the probe space; 2 – vacuumizable volume; 3 – casing of the probe; 4 – division plate of porous copper; 5 – inner vessel; 6 – capsule for absorbent; 7 – absorbent; 8 – capsule for supplying liquid nitrogen into needle cavity; 9 – inner tube of needle; 10 – intermediate tube of needle; 11 – outer tube of needle; 12 – inlet tube for 'forced' supply of liquid nitrogen into the vessel 5; 13 – inlet tube for supplying liquid nitrogen into the capsule 8; 14 – tube for exit of nitrogen from vessel 5; 15, 16, 17 – nipples connecting tubes 12, 13, 14 with casing 2. Bar 10 cm.



вают на трубку 2, и в месте расположения вставки 4 трубку 1 также точечной сваркой приваривают к вставке 4. Таким образом, обеспечивается герметичность вакуумного пространства 5 от зазора в правой охлаждаемой части.

После вакуумирования пространства 2 (см. рис. 2) и герметизации трубки 1 (выполняется 1–2 раза в год) трубки 12, 13 и 14 и соответствующие патрубки 15, 16 и 17, герметично стыкующие их с корпусом 3, соединяют с криостатом шлангами с теплоизоляцией.

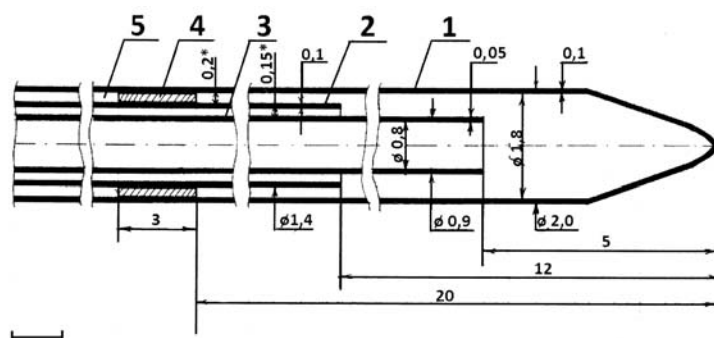
Далее сначала охлаждают внутреннюю полость 5 зонда, пропуская под давлением от 2 до 4 атм. парожидкостную фазу азота из криостата через «форсажную» трубку 12. При этом отработанные пары азота выходят через трубку 14. Поток азота, омывая капсулы 8 и 6 с адсорбентом 7, уже через

0.15 mm. The thickness of the tube 3 wall is 0.05 mm, and the inner diameter is 0.8 mm. In between the tubes 1 and 2 there is a ring insert 4 of 3 mm wide and 0.15 mm thick, made of stainless steel, which during the needle assembling is hermetically spot welded to the outer surface of the tube 2 along entire perimeter, the outer tube 1 is then put onto the tube 2, and at the site of insert 4 location the tube 1 is also spot welded to the insert 4. In such a way we provide a hermetical sealing of vacuum space 5 from gap in the cooled right side.

After pumping-out the content of the space 2 (see Fig. 2) and sealing of the tube 1 (to perform 1–2 times per year) the tubes 12, 13 and 14 are hermetically connected with the casing 3 by corresponding connection nipples 15, 16 and 17, thereafter connected to the cryostat by thermoinsulated hoses.

Рис. 3. Конечная часть иглы, внедряемая в опухоль: 1 – наружная трубка; 2 – промежуточная трубка; 3 – внутренняя трубка; 4 – кольцевая вставка; 5 – вакуумное пространство. Масштабная линейка 5 мм.

Fig. 3. Tip of the needle to inject into tumor: 1 – outer tube, 2 – intermediate tube, 3 – inner tube, 4 – ring insert, 5 – vacuumized space. Bar 5 mm.



несколько минут охлаждает их до 80–100 К. После этого давление в пространстве 2 снизится до 10^{-3} – 10^{-4} Па и ниже вследствие сорбции остаточных газов охлаждённым адсорбентом. Далее иглу зонда вводят в опухоль пациента, а контроль над ходом операции осуществляется с помощью томографа. Затем подачу азота через форсажную трубку 12 частично перекрывают, и основной его поток направляют в трубку 13. Трубка 14 при этом остается открытой для выхода отработанного азота. В результате поток азота под давлением до 4 атм. попадает из капсулы 8 во внутреннюю трубку 9 иглы и возвращается из неё по зазору между трубками 2 и 3 (см. рис. 3). Таким образом, часть наружной поверхности иглы, расположенной левее вставки 4, практически не охлаждается, а её часть, расположенная правее вставки 4 (рис.3), напротив, охлаждается.

Через несколько минут опухоль полностью промерзает, при этом ледяной массив должен выйти за её видимую границу не менее чем на 1 см (процесс постоянно контролируется томографом), после чего по трубке 13 (см. рис. 2) подают из криостата пары азота, нагретые с помощью нагревателя в шланге, присоединённом к трубке 13. Опухоль отогревают до нужной температуры (обычно это около 40...50°C), затем процесс охлаждения возобновляют. Данную процедуру повторяют 2–3 раза.

На рис. 4 показан чертёж криостата для жидкого азота, питающего криозонд.

Криостат состоит из корпуса 1 и внутреннего сосуда 2, которые выполнены из листовой нержавеющей стали толщиной 1,5 мм с зеркальной поверхностью. На внутреннюю поверхность корпуса 1 и на наружную поверхность сосуда 2 нанесено покрытие со степенью черноты при комнатной температуре $\epsilon_{300} = 0,015$ и при азотной $\epsilon_{78} = 0,010$ [2–4]. В нижней части сосуда 2 находится корзина 3 с адсорбентом 4, отделённым перегородкой 5 из пористой меди. Камера с адсорбентом соединена с вакуумным зазором 6 между корпусом и сосудом 2 с помощью трёх трубок 7. С помощью фланца 8 Ду16 с металлическим уплотнением типа «Конфлат» к нижней части корпуса подсоединён вакуумный клапан Ду16 с металлическим уплотнением седла. После заливки в криостат жидкого азота и снижения температуры адсорбента до 78 К давление в зазоре уменьшается до 10^{-4} – 10^{-5} Па и ниже.

В сосуде объёмом около 10 л жидкий азот в заполненном криостате в «ждущем» режиме сохраняется в течение не менее 7 суток из-за низкой

Thereafter the interior cavity of the probe 5 is cooled, by passing under pressure from 2 to 4 atm the liquid-vapor mixture of nitrogen from cryostat through the so-called ‘forcing’ tube 12. Herewith the exhausted nitrogen vapors are removed through a tube 14. Nitrogen flows around capsules 8 and 6 with adsorbent 7 and cools them rapidly. After that the pressure in the space 2 falls down to 10^{-3} – 10^{-4} Pa and even lower due to sorption of residual gases by cooled adsorbent. Thereafter the needle of the probe is inserted into a patient’s tumor, and the process is monitored by the tomography. Nitrogen supply through forcing tube 12 is partially stopped, and its main flow is directed into the tube 13. Tube 14, however, remains open for the release of exhausted nitrogen. Finally, the nitrogen flow with pressure up to 4 atmospheres transits from the capsule 8 into the inner tube 9 of the needle and returns of it through the gap between the tubes 2 and 3 (Fig. 3). Thus, the part of the needle outer surface located to the left of insert 4 is virtually not cooled, and the other part located to the right from insert 4 gets cooler.

A few minutes later the tumor is frozen to the proper depth (the process is constantly monitored by tomography), after that the tube 13 (Fig. 2) supply a nitrogen vapor from the cryostat warmed by heater located in the hose, connected to the tube 13. Tumor is warmed up to the desired temperature (usually about 40...50°C), thereafter the cooling process is repeated, and the procedure is repeated 2–3 times.

Fig. 4 shows a scheme of the cryostat supplying the liquid nitrogen for the cryoprobe.

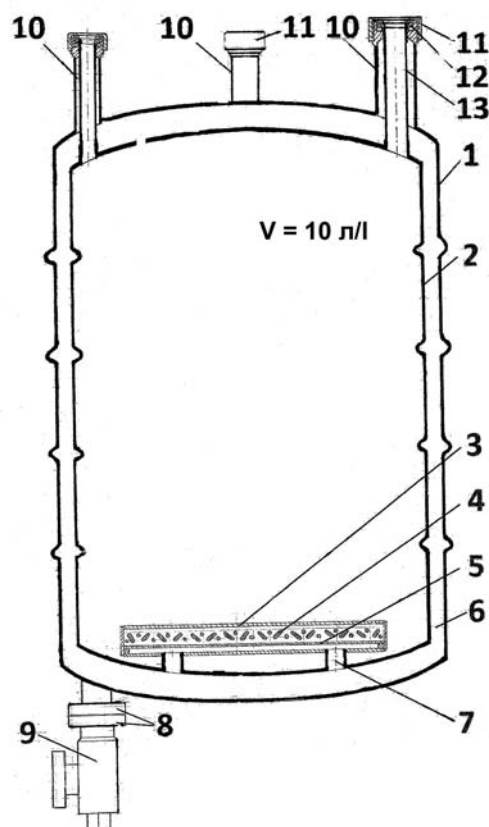
Cryostat comprises a casing 1 and the inner vessel 2, made of 1.5 mm steel with a mirror surface. The inner surface of the casing 1 and the outer surface of the vessel 2 has a layer with the reflection at room temperature of $\epsilon_{300} = 0.015$ and at the temperature of liquid nitrogen of $\epsilon_{78} = 0.010$ [2–4]. At the bottom the vessel 2 has a basket 3 with the adsorbent 4 isolated by plate of porous copper 5. The cavity with the adsorbent is connected to the vacuumized gap 6 between the casing 1 and vessel 2 by three tubes 7. By means of the flanges 8 of NV16 possessing the metal ‘Conflat’ seals the vacuum valve 9 NV16 with metal sealing seat is connected to the bottom of the casing 1. After filling the cryostat with liquid nitrogen and reducing the temperature of the adsorbent down to 78 K, the pressure in the gap 6 is reduced down to 10^{-4} – 10^{-5} Pa and lower.

Vessel 2 has a volume of about 10 liters and due to low reflection of the heat-exchange surfaces of the casing 1 and vessel 2, low pressure of the residual gases in the gap 6 during operating, and low thermal conductivity of thin-walled tubes, which fix the vessel



Рис. 4. Криостат для жидкого азота: 1 – корпус; 2 – внутренний сосуд; 3 – корзина; 4 – адсорбент; 5 – пористая медь; 6 – вакуумный зазор; 7 – трубки, соединяющие полость корзины 3 с вакуумным зазором 6; 8 – фланцы Ду16 «Конфлат»; 9 – вакуумный клапан Ду16 с металлическим уплотнением седла; 10 – патрубок; 11 – уплотняющая гайка; 12 – кольцевая прокладка из резины; 13 – внутренняя трубка.

Fig. 4. Liquid nitrogen cryostat: 1 – casing; 2 – inner vessel; 3 – basket; 4 – absorbent; 5 – dividing plate of porous copper; 6 – vacuumized gap; 7 – tubes connecting the basket 3 with a vacuumized gap 6; 8 – flanges NV16 'Conflat'; 9 – vacuumized valve NV16 with metal sealing seat; 10 – nipple; 11 – sealing nut; 12 – round rubber washer; 13 – inner tube.



степени черноты теплообменных поверхностей корпуса 1 и сосуда 2, низкого давления остаточных газов в зазоре 6 в рабочем режиме, а также низкой теплопроводности тонкостенных трубок, на которых сосуд 2 закреплён к крышке корпуса 1.

В верхней части криостата (рис. 4) имеются четыре патрубка 10 с уплотняющими гайками 11 и кольцевыми прокладками 12 из силиконовой резины. Один из этих патрубков, который имеет внутреннюю трубку 13 диаметром 12 мм, снабжён нагревателем в виде галогенной лампы мощностью 150 Вт, которая соединена длинными проводами во фторопластовой изоляции и опущена до дна сосуда 2. Верхняя часть этого патрубка соединена с короткой нержавеющей трубкой, уплотнённой снаружи гайкой 11 и прокладкой 12, а также резиновой трубкой с плоским зажимом для проводов.

Три другие патрубка имеют внутренний диаметр центральных трубок 8 мм. Через одну из них в криостат заливают жидкий азот, во вторую трубку вставляют узел отбора жидкого азота из криостата (рис. 5), нижний конец которого доходит почти до дна сосуда 2. Третья трубка соединена с короткой нержавеющей трубкой для отбора паров азота, который нагревают и направляют в криотермозонд для отогрева иглы.

2 to the lid of the casing 1, liquid nitrogen is kept for 7 days in filled cryostat being in stand-by mode.

The top part of the cryostat (Fig. 4) is equipped with four fitting nipples 10, sealing nuts 11 and silicone rubber washers 12. One of these nipples with inner tube 13 of 12 mm diameter is equipped with a heater in a form of 150 W halogen lamp, which is powered via long wires in PTFE insulation and is lowered down to the bottom of the vessel 2. The upper part of this nipple is connected with a short stainless tube, sealed outside by nut 11 and washer 12, and with rubber tube with a flat clamp for wires.

Other three nipples have the inner diameter of the central tubes equal to 8 mm. One of them is used to fill the cryostat with liquid nitrogen, the second one is reserved for the liquid nitrogen pumping unit (Fig. 5), the lower end of which almost reaches the bottom of the vessel 2. The third nipple is connected to a short stainless tube, which serves for extraction of nitrogen vapors, which are warmed and transported to cryothermal probe for warming the needle.

Lid of liquid nitrogen pumping unit (Fig. 5) has 2–5 nipples 1, which are connected with hoses of forcing tube and a tube for cooling needle of one or two probes. A basket with adsorbent, similar to basket 3 (see Fig. 4) is located at the bottom of the inner vessel. Vacuumi-



На крышке узла отбора жидкого азота из криостата (рис. 5) находится от двух до пяти патрубков 1, к которым подсоединены шланги «форсажного» патрубка и патрубка для охлаждения иглы одного или двух зондов. На дне внутреннего сосуда расположена корзина с адсорбентом, аналогичная корзине 3, показанной на рис. 4. Вакуумируемый зазор между внутренним сосудом и корпусом загерметизирован узлом «откуса» 3. Узел отбора герметизируется в криостате гайкой 4 с резиновым уплотнителем после введения трубки 5.

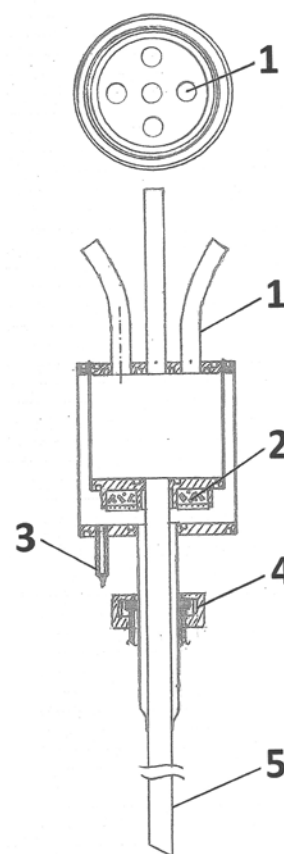
Рабочее давление в криостате медицинской криохирургической системы (МКС), питающей зонд (см. рис. 2), поддерживается от 2 до 4 атм. Нормальная работа криотермозонда обеспечивается уже при давлении 2 атм. В системе МКС допускается повышение давления на входе в зонд только до 4 атм. (при превышении давления срабатывает клапан сброса). Эффективность зонда при давлении азота 4 атм. повышается, но при рабочем давлении 2 атм. обеспечивается более точное управление процессом формирования ледяного фронта.

До начала охлаждения зонд работает в течение 1–2 мин в режиме «Продувка», при котором нагретый до 60°C газообразный азот «подсушивает» каналы трубопроводов и зонда. При этом расход газообразного азота составляет около 3 л. Затем в течение 1–2 мин осуществляется режим «Протяжка» – предварительное охлаждение каналов подачи жидкого азота (расход около 50–60 мл), и затем аппарат переключают в режим «Работа». В данном режиме один криозонд с криокамерой длиной 15 мм формирует ледяной эллипсоид диаметром 1,7 мм и длиной 25 мм с температурой около 0°C в течение 5 мин. Режим «Протяжка» периодически совмещается с режимом «Работа». Для работы криотермозонда в этих режимах необходимо около 250 мл жидкого азота в течение около 6 мин при управляемом шунтировании и давлении подачи около 2 атм.

В тканях пациента криотермозонд работает более эффективно, чем в контрольной водной среде с температурой 0°C (использовалась при испыта-

Рис. 5. Узел отбора жидкого азота из криостата: 1 – пять трубок диаметром 5 мм; 2 – корзина с адсорбентом; 3 – узел «откуса»; 4 – узел герметизации криостата (см. рис. 4); 5 – трубка отбора жидкого азота из криостата.

Fig. 5. Liquid nitrogen pumping unit for cryostat: 1 – five tubes of 5 mm diameter; 2 – basket with adsorbent; 3 – 'cut off' unit; 4 – cryostat sealing unit (see Fig. 4), 5 – liquid nitrogen extraction tube.



zed gap between the inner vessel and the casing is sealed by the 'cut off' unit 3. Pumping unit is sealed in a cryostat by nut 4 with rubber washer after insertion of tube 5.

Operating pressure in cryostat of medical cryosurgical system 'MKS', 'feeding' the probe (Fig. 2) makes from 2 to 4 atm. Normal operation of cryo-thermal probe is provided already at 2 atm. An admissible pressure in 'MKS' at the probe inlet is up to 4 atm (if the pressure exceeds the limit the depressurization valve operates). The effectiveness of probe operation increases at nitrogen pressure of 4 atm, but operating pressure of 2 atm provides more precise control of the process of ice ball formation.

Prior to cooling mode the probe operates within 1–2 minutes in 'Blow' regimen, when nitrogen vapors warmed up to 60°C 'dry' the pipe and cryo-thermal probe channels. Herewith the consumption of nitrogen is about 3 l. Then 'Draught' regimen is performed for 1–2 minutes: pre-cooling of liquid nitrogen supply channels (consumption of about 50–60 ml) and then apparatus is switched to 'Operating' regimen. In this regimen a cryo-thermal probe with cryochamber of 15 mm forms during 5 min an ice ellipsoid of 1.7 mm diameter and 25 mm length and the temperature of about 0°C. 'Draught' regimen is periodically alternated by 'Operating' regimen and cryo-thermal probe

ниях и представляла собой дистиллированную воду с плавающим в ней льдом), что связано с отсутствием конвекции, прекращением кровообращения, пучением замерзающих тканей. По результатам ультразвукового исследования размеры ледяного эллипсоида вокруг иглы одного криозонда после второго цикла криодеструкции достигают диаметра около 20 мм и длины до 30 мм.

Пары жидкого азота способны охлаждать криозонд и формировать на поверхности охлаждаемой части иглы ледяной покров толщиной не более 2 мм. Режим с введением в опухоль двух и более зондов может применяться для фиксации первого криозонда в тканях пациента. При использовании нескольких криозондов полноценный ледяной эллипсоид вокруг первого зонда мешает введению последующих криозондов и экранирует ультразвуковую картину.

Объём замораживаемой ткани может быть разным и зависит от размеров опухоли. Обычно процесс замораживания длится от 3 до 15 мин после переключения подачи жидкого азота с форсажного режима (когда жидкий азот подаётся через входную трубку 12 для захлаживания капсулы 6 с адсорбентом 7 и выходит через трубку 14, см. рис. 2) на режим охлаждения иглы (см. рис. 3). В этом случае жидкий азот направляется в зонд по трубке 13 (см. рис. 2) и выходит через трубку 14.

Соотношение размеров сечения трубок и окружающих их каналов имеет строгие ограничения. Эти значения определены на основании математических расчетов, последующих стендовых испытаний отдельных узлов криотермозонда. При этом учитывалось, что один и тот же участок имеет разное сопротивление движению газовому, парожидкостному фракционному и жидкому азоту и при перепадах температуры длина трубок изменяется, поэтому все сварные соединения подвергаются интенсивному напряжению. Кроме того, при переходе жидкого азота в газообразное состояние его объём увеличивается в 700 раз, что перегружает каналы возврата и препятствует дальнейшему поступлению жидкой фазы в криотермозонд.

Контрольные термометрические испытания криотермозондов показали, что их хладопроизводительность обеспечивает необходимые уровни температуры, при которых происходит криодеструкция злокачественных клеток.

Для сравнения приведём некоторые параметры криохирургической системы «Candela-LSC-3000» [6], представленные в руководстве по эксплуатации: рабочее давление в системе составляет 50 атм., минимальный диаметр иглы криозонда –

requires at these regimens about 250 ml of liquid nitrogen for about 6 minutes at a controlled shunting and supply pressure of about 2 atm.

In the tissues of patient the cryo-thermal probe works more efficiently than in the control aqueous medium with temperature of 0°C (distilled water with ice used when testing the device), due to the absence of convection, interruption of circulation, swelling of freezing tissues. According to the results of ultrasound investigation the dimensions of ice ellipsoid around a needle of one cryoprobe after repeated cycle of cryodestruction achieve a diameter of about 20 mm and a length of 30 mm.

Liquid nitrogen vapors can cool cryoprobe and form on surface of cooled part of the needle the ice cover of 2 mm thick. This regimen can be used for fixing the first cryoprobe in patient tissues. When using several cryoprobes a significant ice ellipsoid around the first cryoprobe prevents the introduction of the next cryoprobe, and shields ultrasound pattern.

Volume of frozen tissue may be different and depends on the tumor size. Freezing process usually lasts from 3 to 15 minutes after switching the supply of liquid nitrogen from forcing regimen (when the liquid nitrogen is supplied through supply tube 12 to cool the capsule 6 with adsorbent 7 and exits through the tube 14, see Fig. 2) to regimen of needle cooling (see Fig. 3). In this case, liquid nitrogen is supplied to the probe through the tube 13 (see Fig. 2) and exits through tube 14.

The ratio of the tubes' cross section dimensions and that of surrounding channels is strongly limited. These values have been determined on the basis of mathematical calculations, subsequent testing of individual units of cryo-thermal probe. Herewith, there was taken into account that the same site had a different resistance to transport of gases, vapor-liquid or liquid nitrogen. In addition, the changes in the temperature result in variation of tubes' length, and, thus, in stressing all the welded junctions. Moreover, transition of liquid nitrogen into vapor state is associated with more than 700 time increase of its volume more, that is overcharging the return channels and prevents further supply of the liquid nitrogen into cryo-thermal probe.

Control thermometric tests of cryo-thermal probes have shown that their cooling capacity provided the reaching of critical levels providing the cryoablation of malignant cells.

For comparison, let us mention some parameters of cryosurgical system Candela-LCS-3000 [6], shown in the operation manual: system operating pressure is 50 atm, minimum diameter of cryoprobe needle is 3.85 mm; probe has a high hydrodynamic resistance,



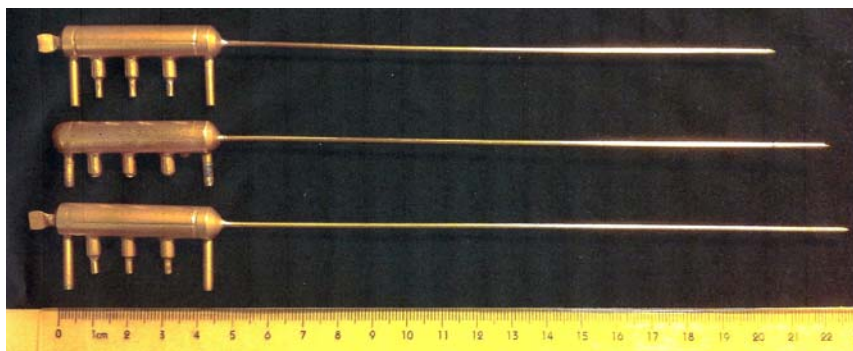


Рис. 6. Криотермозонды с охлаждаемой частью иглы разных размеров.

Fig. 6. Cryo-thermal probes with cooled needle tip of different size.

3,85 мм, зонд имеет высокое гидравлическое сопротивление, и меньшие величины давления не эффективны. Кроме того, система «Candela-LCS-3000» не снабжена управляемой системой предварительного охлаждения контура подачи жидкого азота, шланги подачи достаточно не термоизолированы, внутренняя разводка каналов подачи жидкого азота построена не рационально (неоправданное удлинение шлангов), внутренние шланги также не имеют ни вакуумной, ни другой термоизоляции. Таким образом, описанная выше система имеет ряд конструктивных и технологических недостатков по сравнению с МКС.

В процессе разработки, создания, испытания и внедрения в медицинскую практику криотермозонда были изготовлены методом протяжки через фильеры тонкостенные металлические трубки с внутренним диаметром менее 0,4 мм и толщиной стенок 0,04 мм, разработана специальная технология очистки и полировки их внутренней поверхности, освоена аргонодуговая сварка тонкостенных деталей, отработана проверка на гелиевом течеискателе и, наконец, в соответствии с регламентированной международными нормами процедурой клинических испытаний нового оборудования проведены первые операции пациентам.

На конструкцию зонда, представленного на рис. 2, оформлен патент [5].

На рис. 6 показана фотография трёх криотермозондов с охлаждаемыми концами иглы разных размеров, а на рис. 7 – фотография медицинской криотерапевтической системы для проведения операций криотермозондами с диаметром иглы 1,5; 2,0 и 4,0 мм.

Закключение

Технические решения, использованные при создании криотермозонда, позволили изготовить миниатюрный медицинский инструмент, отвечаю-

and lower pressures are not effective. In addition, Candela-LCS-3000 system has no controlled pre-cooling of liquid nitrogen supply circuit, supply hoses do not have significant thermal insulation, internal wiring of liquid nitrogen supply channels is built non-rationally (unreasonable extension of hoses), inner hoses also do not have any vacuum or other thermal insulation.

Finally we can conclude, that in the process of developing, designing, testing and introduction into clinical practice of cryo-thermal probe the thin-wall tubes with internal diameters of less than 0.4 mm and wall thickness of 0.04 mm were produced by pulling through flanges. There was developed a special technology for cleaning and polishing their inner surface, mastered argon-arc welding of thin-walled parts, worked-out the test with helium leak detector, and finally, the first surgeries were performed according to strict international regulations of clinical trials for newly developed equipment.

There is a patent of one of designs of the probe shown in Figure 2 [5].

Fig. 6 shows three cryo-thermal probes with cooled needle tips of different sizes, and Fig. 7 represents medical cryosurgical system 'MKS' for performing surgeries with cryo-thermal probe with needle diameter of 1.5, 2.0 and 4.0 mm.



Рис. 7. Медицинская криохирургическая система (МКС).

Fig. 7. Medical cryosurgical system ('MKS').

ший требованиям современной медицины относительно минимальной травматичности. При этом криотермозонд обладает достаточной хладопроводительностью, что позволит применять его в клинической практике. Благодаря использованию криостата для жидкого азота малых размеров и в связи с этим возможности его установки в непосредственной близости от пациента, можно снизить давление в криотермозонде до 2–4 атм, вместо 50 атм и более в конструкциях криозондов, применяемых в других системах. С помощью криостата, который имеет сосуд для жидкого азота емкостью 10 л, можно провести 6–8 операций в течение 3–5 дней без дополнительного заполнения его жидким азотом.

Литература

1. Альперович Б.И. Исторический очерк криохирургии в России // Достижения криомедицины: Материалы международного симпозиума, 7–8 июня 2001. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 4–21.
2. Ларин М.П. К вопросу о напылении плёнок в парах жидкого гелия // Электронная техника. Сер. «Материалы». – 1980. – Вып. 5. – С. 14–16.
3. Ларин М.П. Получение, измерение и использование поверхностей с малой степенью черноты при низких температурах // Журнал технической физики. – 1983. – Т. 53, №5. – С. 892–905.
4. Патент на изобретение № 2067130, РФ, МПК C23 C14/24, 14/58. Способ нанесения металлического покрытия / М.П. Ларин, В.И. Раховский; заявл. 05.05.95; опубл. 27.09.1996; Бюл. № 27.
5. Патент на полезную модель № 122279, РФ, А61В 18/2 (2006.01). Медицинский криоаппарат с форсажным вентилем / М.И. Гасанов, А.В. Гулин, В.В. Клепиков и др.; заявл. 25.05.2012; опубл. 27.11.2012; Бюл. № 33.
6. Ablin R. The current status and the project for cryo-immunotherapy // Low Temperature Medicine. – 2003. – Vol. 29, №2. – P. 46–50.
7. Granov A.M., Prokhorov G.G., Andreev A.P. et al. Experimental cryosurgery: 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 / Ed. by N.N. Korpan. – New York: Springer Verlag, 2001. – P. 15–234.
8. Prokhorov G.G. Cryosurgery in Russia // Modern cryosurgery for cancer / Ed. by K. Xu, N.N. Korpan, L. Niu. – Singapore: World Scientific Publishing, 2012. – P. 55–68.
9. Raydan M., Shubin N.A., Blinova M.I. Effect of cooling to low temperatures of viability of human skin keratinocytes at different stages of differentiation // Cell Tissue Biol. – 2010. – Vol. 4, №6. – P. 1–10.
10. Sumida S. Introduction of cryoimmunology // Low temperature medicine. – 2003. – Vol. 29, №2. – P. 52–57.

Conclusion

The outcomes of utilizing the developed device in medical practice have shown a significant efficiency of application of cryo-thermal probe with a fine needle in the treatment of malignant tumors. Due to using liquid nitrogen cryostat of small volume and moreover the possibility of its installation in the immediate proximity of the patient one can significantly reduce the pressure in cryo-thermal probe down to 2–4 atm instead of 50 or more in the cryoprobes used in other systems. Using a cryostat, which has a liquid nitrogen vessel of 10 liter it is possible to perform 6–8 surgeries for 3–5 days without refilling with nitrogen.

References

1. Alperovich B.I. Brief history of cryosurgery in Russia // Achievements of Cryomedicine: Proceedings of the International Symposium, 7–8 June 2001. – St. Petersburg, 2001. – P. 4–21.
2. Larin M.P. On film deposition in vapors of liquid helium // Electron technology. Series: Materials. – 1980. – Issue 5. – P. 14–16.
3. Larin M.P. Obtaining, measuring and using surfaces with low emissivity factor at low temperatures // Zhurnal Tekhnicheskoy Fiziki. – 1983. – Vol. 53, N5. – P. 892–905.
4. Patent for an invention of the Russian Federation N 2067130 IPC C23 C 14/22, 14/24, 14/58. Method of applying metallic coating / M.P. Larin, V.I. Rahovsky; Applied 05.05.95; Publ. 27.09.1996; Bull. N27.
5. Patent of the Russian Federation N122279 IPC A61V 18/2 (2006.01). Medical cryoapparatus with afterburning valve / M.I. Gasanov, A.V. Gurin, V.V. Klepikov et al.; Applied 25.05.2012; Publ. 27.11.2012; Bull. N33.
6. Ablin R. The current status and the project for cryo-immunotherapy // Low Temperature Medicine. – 2003. – Vol. 29, N2. – P. 46–50.
7. Granov A.M., Prokhorov G.G., Andreev A.P. et al. Experimental cryosurgery: 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 / Ed. by N.N. Korpan. – New York: Springer Verlag, 2001. – P. 15–234.
8. Prokhorov G.G. Cryosurgery in Russia // Modern cryosurgery for cancer / Ed. by K. Xu, N.N. Korpan, L. Niu. – Singapore: World Scientific Publishing, 2012. – P. 55–68.
9. Raydan M., Shubin N.A., Blinova M.I. Effect of cooling to low temperatures of viability of human skin keratinocytes at different stages of differentiation // Cell Tissue Biol. – 2010. – Vol. 4, N6. – P. 1–10.
10. Sumida S. Introduction of cryoimmunology // Low temperature medicine. – 2003. – Vol. 29, N2. – P. 52–57.

