

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Петренко Сергей Анатольевич

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ЛОКАЛЬНОГО КРИОВОЗДЕЙСТВИЯ
НА ПОДЖЕЛУДОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ**

3.1.9. – «Хирургия»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Маскин Сергей Сергеевич

Волгоград - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ		
ВВЕДЕНИЕ		3 – 6
ГЛАВА 1	Современное состояние вопросов криохирургии панкреонекроза (обзор литературы)	7 – 45
1.1	Актуальные вопросы лечения панкреонекроза	7 – 16
1.2	История криохирургии	16 – 29
1.3	Криохирургическая аппаратура	29 – 36
1.4	Криохирургия поджелудочной железы	37 – 42
1.5	Теоретическое обоснование применения криохирургического метода в лечение панкреонекроза	42 – 45
ГЛАВА 2	Материалы и методы исследования	46 – 57
2.1	Общая характеристика эксперимента	46 – 50
2.2	Характеристика методов экспериментального исследования	50 – 53
2.3	Характеристика локального криовоздействия	53 – 57
ГЛАВА 3	Результаты макроскопических и микроскопических исследований в группах животных	58 – 86
3.1	Результаты макроскопического и микроскопического исследования в группе экспериментальных животных с экспериментальным панкреонекрозом после локального криовоздействия	58 – 71
3.2	Результаты макроскопического и микроскопического исследования в контрольной группе экспериментальных животных	71 – 74
3.3	Результаты макроскопического и микроскопического исследования в группе экспериментальных животных после локального криовоздействия на неизмененную поджелудочную железу	75 – 79
3.4	Сравнительная характеристика результатов исследования в группах экспериментальных животных. Статистическая обработка полученных данных	79 – 86
Заключение		87 – 93
Выводы		94 – 95
Практические рекомендации		96 – 96
Список литературы		97 – 150

Введение.

Актуальность темы исследования.

Острый панкреатит развивается вследствие ферментативного аутолиза панкреатоцитов, сопровождается развитием системной воспалительной реакцией и полиорганной недостаточности [60, 77, 106, 168, 169, 196, 262, 338, 366], с возможным поражением окружающих тканей, отдаленных органов и систем [26, 36, 58, 162, 171, 209, 212, 227, 254, 261, 277, 307, 312, 330, 337, 348, 358, 372, 393]. В основе острого панкреатита всегда находится панкреонекроз [36, 37]. Диагностика и лечение острого панкреатита являются наиболее актуальными проблемами современной хирургии [24, 30, 42, 53, 54, 71, 133, 208, 212, 227, 302, 350, 367]. По мнению А. М. Шулутко и А. И Данилова, 2002 [252] «... вне зависимости от этиологического фактора острого панкреатита в его патогенезе, главным является активация ферментов поджелудочной железы, вызывающая воспалительные и некробиотические изменения, которые проявляются отеком, кровоизлиянием, тромбозом сосудов, омертвением и аутолизом тканей поджелудочной железы». Маркелова Н. М., 2005 [145] указывает: «... внутриацинарная активация ферментов поджелудочной железы, гиперстимуляция медиаторов воспаления и сосудистые реакции представляют собой взаимозависимые механизмы, определяющие тяжесть воспалительной реакции, не только местной (деструкция поджелудочной железы, парапанкреатической клетчатки), но и системной, проявляющейся типичными расстройствами гомеостаза при панкреонекрозе, вплоть до развития панкреатогенного шока». Острым панкреатитом болеет от 32 до 389 человек на 1000000 населения с летальностью 6–12 человек на 1000000 населения [87, 162, 168, 171, 196, 197, 200, 239, 266, 302, 330, 336, 387]. Регистрируется постоянный рост заболеваемости в нашей стране, с возрастанием доли деструктивных осложненных форм заболевания. Рост частоты встречаемости острого панкреатита, низкая эффективность фармакотерапии, высокий уровень послеоперационной летальности при деструктивных формах

панкреатита, обуславливают важность разработки новых методов и схем лечения данной патологии [1, 2, 12, 22, 24, 25, 51, 60, 97, 185, 187, 188, 200, 231, 278, 314, 372, 396]. Неудовлетворительные результаты лечения острого панкреатита в литературе объясняются недостаточной эффективностью традиционных методов лекарственной терапии и хирургического лечения [187, 188, 276, 277].

Цель исследования. Провести оценку патоморфологических изменений в поджелудочной железе, окружающих органах и тканях, клинических проявлений в динамике после локального криовоздействия на поджелудочную железу у животных с экспериментальным панкреонекрозом для последующего использования метода в клинической практике.

Задачи исследования.

1. Определить влияние локального криовоздействия на нормальную и патологически измененную ткань поджелудочной железы в эксперименте.
2. Определить морфологические изменения при локальном криовоздействии на нормальную и патологически измененную ткань поджелудочной железы.
3. Определить термодинамические изменения при локальном криовоздействии на нормальную и патологически измененную ткань поджелудочной железы.
4. Определить оптимальные температурно–временные режимы локального криовоздействия на поджелудочную железу при экспериментальном панкреонекрозе.
5. Выявить изменения окружающих органов и тканей при локальном криовоздействии на поджелудочную железу.
6. Оценить результаты применения локального криовоздействия на поджелудочную железу при экспериментальном панкреонекрозе.

Научная новизна исследования.

1. Получены новые морфологические данные о влиянии локального криовоздействия на поджелудочную железу при экспериментальном панкреонекрозе.
2. Получены новые сравнительные данные по применению различных температурно–временных режимов локального криовоздействия на поджелудочную железу при экспериментальном панкреонекрозе.
3. Определен оптимальный температурно–временной режим локального криовоздействия при экспериментальном панкреонекрозе.

Практическая значимость работы.

Использование локального криовоздействия при экспериментальном панкреонекрозе способствует регенерации панкреатических ацинусов в зоне криовоздействия, не повреждает скопления гормон–продуцирующих (эндокринных) клеток, вызывает минимальную воспалительную реакцию окружающих органов и тканей и меньший спаечный процесс в сравнении с операциями без криогенного лечения. Всё это способно улучшить результаты лечения больных с панкреонекрозом, снизить операционную травму, а автономные криоаппликаторы позволяют с успехом использовать данную методику в лапароскопических и ретроперитонеоскопических вмешательствах.

Внедрение результатов исследования в практику.

Полученные в процессе выполнения данной работы результаты внедрены в практику хирургического отделения ГУЗ «ГКБ СМП №25» г. Волгограда и используются в преподавании студентам старших курсов, клиническим ординаторам на кафедре госпитальной хирургии Волгоградского государственного медицинского университета.

Апробация диссертации.

Материалы диссертации доложены на 17–м Всемирном конгрессе международного общества криохирургии совместно с 1–м Азиатско–

Тихоокеанским форумом по диагностике, лечению и профилактике рака (Бали, Индонезия, 2013); на 1-й Всероссийской конференции с международным участием «Криохирurgia и новые технологии в медицине» (Санкт-Петербург, 2015); на 19-м Конгрессе международного общества криохирургии (Каунас, Литва, 2017); на Международном конгрессе по криомедицине (Санкт-Петербург, 2018); на 20-м Всемирном Конгрессе международного общества криохирургии (Хайфа, Израиль, 2019); на научно-практической конференции «Неотложная медицинская помощь – 2020» (Суздаль). Преварительное рассмотрение диссертации проведено 30 декабря 2021 года на совместной конференции кафедры госпитальной хирургии, кафедры хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России с участием сотрудников ГУЗ «ГКБСМП №25», ГУЗ «ГКБ №5», ГУЗ «ГКБ №12» г. Волгограда.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, из них 2 в индексируемых *Scopus*.

Объем и структура диссертации.

Объем диссертации составляет 150 страниц. Диссертация включает в себя: введение, обзор литературы, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендаций и список литературы. Содержит 12 таблиц и 30 рисунков. Список литературы содержит 399 источников (на русском языке – 255, на иностранных языках – 144). Применялась компьютерная верстка диссертации на основе программ *Microsoft Office*; статистическая обработка с помощью *SPSS Statistics (Version 17)*. Гарнитура печати *Times New Roman*.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Прошлые поколения оставили нам
не столько готовые решения вопросов,
сколько сами вопросы.
Сенека (цит. по [187])

1.1. Актуальные вопросы лечения панкреонекроза

Острый панкреатит (ОП) возникает в любом возрасте, но пик заболеваемости (до 70%) приходится на возраст 25–55 лет, что обуславливает социально–экономическую значимость данной проблемы [24, 41, 49, 76, 78, 87, 90, 91, 106, 167, 181, 187, 188, 218, 226, 239, 254, 336, 348, 356, 357, 387]. В 2009 году в США ОП был наиболее частым диагнозом у гастроэнтерологических пациентов при выписке, с общей стоимостью лечения в 2,6 млрд. долларов (1/3 всех расходов на здравоохранение в России в 2015 г); ежегодно там госпитализируются 330000 пациентов с рассматриваемой патологией [196, 262, 281, 289, 312, 338, 365]. В структуре экстренной хирургической абдоминальной патологии ОП стоит на 2–3–м месте [24, 30, 42, 53, 54, 71, 133, 208, 212, 227, 302, 350, 367], уступая острому аппендициту и периодически острому холециститу, частота встречаемости составляет 25–35% [8, 74, 87, 106, 134, 162, 169, 179, 200, 205, 211, 229, 230, 313, 338]. В последние десятилетия в мире отмечается рост заболеваемости ОП [14, 19, 20, 24, 27, 30, 49, 54, 55, 71, 78, 90, 91, 101, 134, 162, 171, 187, 188, 197, 210, 227, 237, 255, 281, 289, 297, 312, 315, 329, 336, 356, 365, 368, 387]. Основная причина развития ОП (44,7–58,2%) в Российской Федерации – алкогольно–алиментарная [23, 30, 106, 117, 133, 134, 162, 166, 187]. В 70–80% случаев заболевание характеризуется благоприятным и неосложненным течением, а у остальных больных развитие панкреонекроза приводит к быстрому формированию полиорганной недостаточности [4, 6, 19, 26, 58, 106, 112, 151, 155, 179, 200, 209, 221, 237,

239, 261, 289, 307, 357, 358, 363, 366, 372, 387, 393]. Несмотря на пристальный интерес хирургической общественности к данному вопросу и активное внедрение в практическую хирургию различных малоинвазивных вмешательств, летальность составляет 0 - 10% при отечной форме ОП, 10 - 30% при стерильном панкреонекрозе, достигая при инфицированном панкреонекрозе 25 - 65% [2, 4, 8, 12, 19, 24, 27, 33, 37, 47, 54, 58, 59, 64, 71, 77, 94, 101, 106, 117, 123, 124, 134, 159, 168, 177, 178, 184, 185, 189, 190, 191, 196, 202, 205, 208, 211, 212, 214, 215, 251, 281, 302, 339, 350, 357, 363, 376, 385, 393]; общая летальность на сегодняшний день снизилась с 4,0–4,5% до 2,5–3,5%, однако послеоперационная летальность достигает 20 - 25%) [26, 42, 71, 106, 133, 139, 162, 164, 178, 184, 187, 188, 205, 210]. Согласно статистическим данным, за последнее пятилетие число умерших после операций по поводу тяжелого ОП снизилось на 30% по отношению к такому же предыдущему периоду [87, 166, 172, 255], но всё же безвозвратные потери при данном заболевании продолжают оставаться большими. В РФ в 2017 г. с ОП было госпитализировано 155567 человек, умерло 4234 пациента (общая летальность 2,7%), оперировано 17352 (хирургическая активность 11,2%), умерло после операции 2672, послеоперационная летальность составила 15,4%, а в 2018 году – 12,96% [178, 180, 202]. Хорошилов М. Ю., 2020 [226] в своей диссертации отмечает: «... при определении причин ранней летальности наиболее неудовлетворительные результаты возникают у пациентов с органной недостаточностью, которым операция выполняется в фазу ферментной токсемии».

Современный этап панкреатологии берет свое начало на международном симпозиуме в Атланте (США) (1992) с принятием новой классификации ОП, основанной на следующих критериях [20, 30, 53, 62, 67, 77, 112, 187, 254, 265, 276, 277, 338, 376]:

- 1) клиническое течение;
- 2) морфологическая картина воспаления;
- 3) этиологический фактор;

- 4) лабораторные параметры с их прогностической оценкой;
- 5) распространённость патологического процесса по данным компьютерной томографии.

Но использование данной классификации многим клиницистам представлялось неоптимальным [197, 384]. Российским Обществом Хирургов (2014 г) разработана классификация ОП по тяжести заболевания с учётом предыдущей классификации [20, 30, 53, 62, 67, 77, 112, 151, 162, 197, 227, 262, 265, 289, 373, 384]:

1. ОП лёгкой степени (отёчная форма): без панкреонекроза или органной дисфункции [112, 239, 254];

2. ОП средней степени: перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста, отграниченный инфицированный панкреонекроз (абсцесс) или/и развитие органной недостаточности менее 48 часов [67, 112, 239, 254];

3. ОП тяжёлой степени: неотграниченный инфицированный панкреонекроз (гнойно–некротический парапанкреатит) или/и развитие органной недостаточности более 48 часов [67, 112, 239, 254].

Диагноз ОП определенной степени тяжести устанавливается по факту законченного случая заболевания [30, 53, 162, 218, 384].

В настоящее время лечение больных с панкреонекрозом продолжает оставаться одним из самых сложных и дискуссионных вопросов ургентной абдоминальной хирургии [1, 2, 12, 22, 24, 25, 51, 60, 97, 185, 187, 188, 200, 231, 278, 314, 372, 396], что обусловлено его широким распространением и высокой летальностью. У 46–50% больных с панкреонекрозом, несмотря на современное интенсивное лечение, происходит инфицирование очагов некротической деструкции [8, 28, 33, 43, 78, 99, 124, 164, 212, 221, 271, 330, 339, 385], что в 80% случаев является причиной смерти больных [26, 42, 43, 44, 58, 64, 87, 101, 106, 191, 202, 209, 212, 357, 365, 366, 368, 385]. Сложными задачами у больных панкреонекрозом являются определение степени деструкции поджелудочной железы и выбор оптимальной тактики лечения [6, 25, 41, 47, 51, 73, 89, 97, 124, 169, 231, 237, 238, 239, 348, 356, 363].

Согласно современным представлениям, лечение панкреонекроза преследует две стратегические цели: локализацию процесса (остановку развития деструкции) и проведение заболевания по асептическому варианту [73, 74, 78, 140, 145, 202, 314, 358, 367, 393, 396]. Гнойно–септические осложнения (абсцессы поджелудочной железы, сальниковой сумки, парапанкреатической клетчатки, забрюшинная флегмона) являются одной из наиболее частых причин летальности при панкреонекрозе – 26,7–39% [2, 23, 42, 47, 58, 59, 60, 62, 64, 76, 99, 139, 141, 145, 170, 202, 212, 221, 239, 247, 252, 271, 277, 307, 315, 336, 339]. Причинами такой печальной статистики является, прежде всего, задержка с распознаванием и вскрытием очагов гнойного расплавления и отсутствием оптимальных способов дренирования гнойных полостей, от чего во многом зависит течение послеоперационного периода, исходы лечения и качество жизни пациентов [4, 19, 25, 28, 36, 47, 53, 62, 73, 99, 123, 155, 158, 159, 171, 186, 210, 212, 242, 271, 278, 376].

Саганов В. П. и др., 2012 [189] отмечают: «... несколько иная ситуация складывается в отношении целесообразности, роли и эффективности традиционных лапаротомных хирургических и малоинвазивных вмешательств при различных формах стерильного панкреонекроза, что остается предметом постоянного обсуждения на форумах и в центральной медицинской печати. В научной литературе приводятся порой полярные взгляды на эту проблему. С одной стороны, ряд хирургов категорически отвергает хирургические вмешательства в доинфекционную фазу заболевания или основное значение отводится малоинвазивным технологиям (лапароскопия, транскутанные вмешательства под УЗИ/КТ контролем), с другой – имеется обоснованное мнение о необходимости традиционных лапаротомных операций при тотальном стерильном панкреонекрозе». Хорошилов М. Ю., 2020 [226] в своей диссертации пишет: «... В. А. Бомбизо и соавт., Е. А. Цеймах и соавт., К. М. Курбонов и соавт., многие другие обосновывают эффективность мини–инвазивных методов лечения у пациентов как со стерильным, так и с инфицированным панкреонекрозом: им удалось снизить послеоперационную летальность и дли-

тельностью стационарного лечения», с чем согласны и другие исследователи [32, 136, 228, 229, 230, 242, 307, 382, 386]. В то же время необходимо понимать, что «... любые малоинвазивные методики, несмотря на хорошую переносимость, повышают риск инфекционных осложнений, и могут привести к ухудшению состояния пациента, поэтому их следует выполнять только в тех ситуациях, когда предполагаемая польза превышает риски, и есть реально доказанное неблагоприятное влияние жидкостных скоплений на течение панкреонекроза», – отмечают Шалаева Т. И., 2019 [239] и другие авторы [73, 182, 183, 278, 313, 358, 367].

Саганов В. П. и соавт., 2012 [189] в своей статье пишут: «... спасение жизни больных с инфицированными формами панкреонекроза зависит от своевременной диагностики и адекватного хирургического вмешательства, а неоднозначный и порой противоречивый подход в выборе диагностической, лечебной и в первую очередь хирургической тактики обусловлен рядом причин. Эти и различные представления в понимании патогенеза панкреатогенной инфекции и её классификации, и оснащённость, лечебный потенциал учреждения, приверженность традициям. Вариабельность клинических проявлений в эволюции морфологических форм панкреонекроза является основной причиной существования не только различных классификаций его гнойно–септических осложнений, но и разнообразных систем оценки степени тяжести состояния и прогнозирования заболевания, поэтому разными хирургическими учреждениями предложены иногда диаметрально противоположные хирургические методики, спектр которых варьирует от некрсеквестрэктомии до объема корпорокаудальных и субтотальных резекций поджелудочной железы. Необходимость оперативного вмешательства при инфицированных формах деструктивного панкреатита не вызывает сомнений, но до сих пор остаются дискуссионными вопросы о сроках проведения операции, виде оптимального оперативного вмешательства, а также способах ее завершения. Методы хирургического лечения больных с инфицированными формами панкреонекроза широко варьируют, что определяется динамикой патоморфо-

логического процесса в поджелудочной железе, забрюшинной клетчатке и брюшной полости. Окончательно нерешенной проблемой хирургического лечения инфицированных форм панкреонекроза является выбор метода дренирования областей забрюшинной клетчатки». Немецкая школа панкреато-билиарной хирургии в лице *H.G. Beger* (2000) дает такой ответ: при инфицированном некрозе показано применение одного из трех равнозначных в умелых руках методов: некрэктомии с закрытым дренированием очага, открытой лапаростомии или программной ревизии (цит. по [59]). Многие авторы [19, 24, 25, 55, 57, 59, 60, 67, 73, 74, 98, 141, 152, 170, 227, 229, 239, 230, 255, 263, 264, 266, 289, 309, 311, 312, 332, 352, 356, 357, 358, 367, 371, 379, 382, 386, 393], в том числе Саганов В. П. и др., 2012 [189] отмечают: «... целью хирургического вмешательства является удаление максимально возможных объемов некротических тканей как основного источника эндогенной интоксикации с нанесением минимальной операционной травмы окружающим тканям. Отсутствие четкого разграничения между некротической и жизнеспособной тканью поджелудочной железы, трудности полной дифференциации зон некроза в органе и забрюшинной клетчатке, развитие тяжелого сахарного диабета в послеоперационном периоде являются вескими причинами отказа от резекций поджелудочной железы. Отказ большинства хирургических клиник от резекционных операций при инфицированных формах панкреонекроза в связи с крайне высокими цифрами послеоперационной летальности (30,7–70%) позволил склониться к мнению, что малоинвазивная чрескожная ретроперитонеальная некрсеквестрэктомия (*minimally invasive retroperitoneal pancreatic necros-ectomy – MIRP*) / лапароскопическая некрэктомия / видео-ассистированная забрюшинная некрэктомия (*video assisted retroperitoneal debridement – VARD* – технология) / эндоскопическая транслюминальная секвестрэктомия, а также их комбинации являются обоснованным этапом оперативного пособия при инфицированных формах панкреонекроза». Грекова Н. М. и соавт., 2020 [67] считают: «... малоинвазивные вмешательства приводят к доказанно менее выраженному ССВР и ПОН и дают значительный выиг-

рыш во времени у критически тяжелых пациентов», с чем согласны многие другие исследователи [1, 12, 24, 25, 28, 32, 67, 98, 124, 125, 136, 171, 177, 216, 217, 227–230, 252, 255, 259, 266, 278, 281, 289, 299, 309, 311, 312, 330, 334, 351, 362, 363, 371, 382, 386, 395]. В то же время Хорошилов М. Ю., 2020 [226] отмечает: «... лапароскопия противопоказана при нестабильной гемодинамике, выраженной дыхательной недостаточности, абдоминальном компартмент – синдроме, после множественных операций на брюшной полости», а Шалаева Т. И., 2019 [239] в своей диссертации пишет: «... есть высокий риск в её выполнении при тяжелом ОП, ассоциированном с гипотонией, коагулопатией и/или тромбоцитопенией, так как это может свидетельствовать о наличии ДВС–синдрома с начальными или манифестированными органными повреждениями, на фоне которых даже малоинвазивные вмешательства приводят к серьезному ухудшению состояния с частотой 55%». Лапароскопические санации могут способствовать инфицированию брюшной полости [67, 202]. Эффективность ретроперитонеоскопии доказана во многих работах последних лет [28, 60, 64, 153, 154, 228, 238, 239]. Это и безопасность процесса дебридмента, и визуальный контроль за полнотой секвестрэктомии, непосредственный и кратчайший доступ в забрюшинное пространство [99, 226, 371]. Касаемо транслюминальных доступов, Грекова Н. М. и соавт., 2020 [67] отмечают: «... в настоящий момент нет четких доказательств большей эффективности таких вмешательств по сравнению с ретроперитонеоскопическими, но положительными сторонами этих доступов являются отсутствие травмы брюшной стенки, менее выраженный болевой синдром, снижение риска раневой инфекции, образования свищей, грыж, отсутствие необходимости общей анестезии. Однако такие доступы сложны, не позволяют достичь отдаленных очагов некроза и удалить крупные тканевые секвестры». Но *Zhu H. M. et al*, (2015) [399], как отмечают Салимов Д. С. и соавт., 2019 [191]: «... при лечении больных с острым панкреатитом тяжёлой формы, осложнённым абдоминальным компартмент–синдромом, изучили результаты использования транслюминальной эндоскопической операции через есте-

ственные отверстия (*ENOTES*) по сравнению с открытыми операциями: показатель эффективности лечения составил 96,87%, тогда как в оперированной группе больных этот показатель составил 78,12% ($p < 0,05$). Кроме того, в группе *ENOTES* были отмечены наилучшие показатели по количеству осложнений и летальных случаев».

Саганов В. П. и соавт., 2012 [189] в своей работе пишут: «... немаловажное значение придается выбору адекватного режима оперативной тактики уже на первой операции, который определяет выбор метода дренирующей операции. Неудовлетворенность результатами хирургического лечения больных с инфицированными формами панкреонекроза с привлечением традиционных методов дренирования при распространенном панкреонекрозе, если принять во внимание выявленные закономерности развития различных инфицированных форм, склонность к рецидивному и резидуальному течению, привела к необходимости изменений в тактике ведения больных».

Согласно литературным данным, одними из первых, кто начал применять комбинации малотравматичных способов секвестрэктомии в лечении пациентов с инфицированным панкреонекрозом, являлись сотрудники медицинского центра *Virginia Mason Medical Center*, Сиэтл, Вашингтон, более 20 лет назад (цит. по [239]).

В России представителями Российского общества хирургов усовершенствованы национальные рекомендации по лечению ОП, которые в 2019 г. были предложены в качестве методических рекомендаций для хирургов нашей страны [59, 162]. Показаниями к инвазивному лечению считаются гнойные осложнения панкреонекроза, особенно при массивной секвестрации, развитие фатальных осложнений (перфорация полого органа, аррозивное кровотечение, некроз полых органов, гнойный перитонит), а также прогрессирование полиорганной недостаточности, даже на фоне стерильного панкреонекроза, несмотря на интенсивное многокомпонентное лечение, деструктивный холецистит в сочетании с механической желтухой [67, 71, 155, 191]. Диагностическими критериями инфицирования служат ухудшение клинико–

лабораторных показателей острого воспаления на третьей неделе ОП, маркеры острого воспаления (повышение фибриногена более чем в 2 раза, СРБ [14], прокальцитонин [25, 67, 162]), данные КТ и УЗИ, положительные результаты бактериоскопии или бактериологического посева при проведении тонкоигльной аспирации [3, 49, 106, 191, 218, 220]. Основная цель хирургического лечения инфицированного панкреонекроза – санация пораженной забрюшинной клетчатки путём некрсеквестрэктомии, которая может быть достигнута как миниинвазивными [1, 6, 24, 25, 28, 44, 56, 57, 64, 67, 88, 117, 129, 162, 212, 231, 278, 330, 352, 379], так и традиционными способами [22, 76, 163, 172, 185]. Для первичного дренирования зоны некроза следует отдавать предпочтение миниинвазивным вмешательствам (дренирование под контролем УЗИ/КТ [1, 3, 24, 31, 42, 44, 54, 64, 67, 73, 74, 88, 102, 103, 106, 117, 124, 127, 133, 162, 168, 170, 184, 199, 200, 212, 216, 217, 255, 266, 308, 398], ретроперитонеоскопия [28, 44, 60, 64, 88, 133, 162], минилапаротомия с помощью набора «мини-ассистент» [3, 44, 64, 162, 200]) [6, 12, 22, 42, 58, 59, 71, 184, 254, 264, 309, 311, 312, 332, 351, 357, 362, 379, 386, 395], так как санационная лапаротомия с некрсеквестрэктомией сопровождается большей частотой осложнений (внутренний свищ, кровотечение, ОРДС, тяжелый сепсис) и соответственно летальностью [12, 62, 71, 73, 129, 163, 308, 338], худшим качеством жизни после выписки из стационара [160]. В 2018 г. Национальным институтом здравоохранения и повышения квалификации Великобритании были опубликованы рекомендации по лечению ОП: первым шагом при инфицировании предлагается применение эндоскопического подхода (транслюминальное дренирование), если позволяют анатомические особенности. При невозможности его применения ввиду анатомических причин показана попытка чрескожного дренирования под визуальным контролем [3, 12, 59, 67, 74, 106, 117, 168, 172, 200, 259, 263, 270, 308, 310, 332, 351, 357, 379, 395]. По мнению *G. Kokosis et al.*, 2014 [321], Грековой Н. М. и соавт., 2020 [67]: «... оптимальный этапный пошаговый подход к лечению можно обозна-

чить тремя буквами *D*: *Delay* (отсроченность), *Drain* (дренирование) *and Debride* (санация)».

По мнению С. А. Совцова при лечении тяжёлой формы ОП стандартных подходов для всех нет [201, 202]. Большое количество авторов [12, 24, 28, 42, 56, 60, 74, 76, 77, 129, 202, 226, 229, 230, 254, 261, 308, 330, 332, 351, 352, 358, 362, 363, 371, 379, 393, 395], в том числе Галлямов Э. А. и др., 2020 [60] считают: «... ни один из изложенных выше подходов не может быть оптимальным для всех пациентов, поэтому выбор метода лечения должен быть адаптирован к конкретному больному с учетом сроков, распространенности и анатомического расположения очагов некроза, а также степени владения хирургической бригадой тем или иным методом. Только междисциплинарный и поэтапный (*step-up approach*) подход в тактике лечения инфицированного панкреонекроза, с привлечением специалистов по лучевой диагностике и экстракорпоральной детоксикации, эндоскопистов, анестезиологов и реаниматологов, клинических фармакологов, нутрициологов и др., позволяет своевременно и рационально подойти к выбору метода хирургического лечения, снижая летальность и количество послеоперационных осложнений».

1.2. История криохирургии

Лучше изучить лишнее,
чем ничего не изучить.
Сенека (цит. по [187])

Криохирургия (от греч. *kryos*– холод + хирургия) – лечение с локальным воздействием холода на патологически изменённые участки органов и тканей [21, 38, 75, 235]. Лечебное применение холода известно на протяжении всей истории человечества [7, 8, 40, 46, 79, 275]. Как пишут многие авторы [40, 46, 75, 79, 107, 131, 364, 383], в том числе Александров В. В., 2013 [7]: «... Применение холода народу с целебными травами и кровопусканием яв-

лялось одним из самых старых в истории человечества методов лечебного воздействия на организм больного человека. За 3500 лет до нашей эры в Древней Греции применяли холод при лечении инфицированных ран, а через тысячу лет в Древнем Египте использовали холодовые компрессы для лечения переломов костей черепа и ранений грудной клетки. Эти рекомендации содержались в папирусе Смита, являющимся наиболее древним в истории человечества источником медицинских знаний (цит. по *Tytus*, 1968). В «Илиаде» Гомера есть упоминание о применении холодовых компрессов при ранениях груди».

Как пишут Ионкин Д. А. и др., 2014 [107]: «... применение холода для обезболивания при выполнении ампутаций впервые описано в воспоминаниях французского армейского хирурга барона *de Larrey* в период войны 1812 г., а спустя более ста лет, в годы Великой Отечественной войны, этот метод был возрожден выдающимся отечественным хирургом С. С. Юдиным».

Александров В. В., 2013 [7] отмечает: «... В конце XIX века были открыты методы превращения воздуха и атмосферных газов (кислорода и азота) в жидкое состояние, при котором им свойственна очень низкая температура, что явилось важнейшим условием развития криобиологии, а в последующем и криохирургии». Независимо друг от друга *L. P. Cailletet* во Франции и *R. Pictet* в Швейцарии в 1877 г. в эксперименте получили кислород и перевели его в жидкое состояние [7, 21, 38, 75, 107, 131, 275, 292, 325, 364, 383]. Альперович Б. И. и соавт., 2006, 2011, 2015 [9, 10, 11] отмечают: «... это способствовало открытию технологии сжижения газов (кислорода, воздуха, азота)», а Александров В. В., 2013 [7] в своей диссертации пишет: «... В 1892 г. *James Dewar* в Великобритании разработал сосуд для хранения жидкого азота. В 1895 г. *Von Linde* в Германии и *P. Hampson* в Англии получили в больших количествах жидкий воздух (температура кипения -180°C) и жидкий азот (температура кипения $-195,75^{\circ}\text{C}$)».

В начале 40-х годов XX века Нобелевский лауреат П. Л. Капица в СССР и *Collins* в США приступили к разработке систем промышленного по-

лучения жидкого гелия и водорода [195]. В результате их создания жидкий азот стал просто побочным продуктом производства, а затем – основным криоагентом в медицине [21, 92, 135, 161, 275, 291, 364]. Как отмечают Кунгурцев С. В. и соавт., 2015 [135]: «... широкое применение жидкого азота обусловлено наиболее приемлемыми физическими и техническими характеристиками (обладает самой высокой удельной теплотой испарения, достаточно низкой температурой кипения, не токсичен), а также условиями транспортировки, хранения (не требует сосудов высокого давления), экономической выгодой и доступностью для медучреждений».

Александров В. В., 2013 [7, 8] отмечает: «... важным этапом в истории криохирургии стали исследования американского хирурга *Temple Fay*, который в 1938 г. впервые на несколько дней произвел общее охлаждение тела больного примерно до 30°». Также он пытался использовать локальное криовоздействие в нейрохирургии при ЧМТ, абсцессах мозга и получил заметное, но временное, улучшение [46, 303].

В послевоенные годы метод общей гипотермии получил бурное развитие [7, 8]. Изначально он был внедрен в кардиохирургию (*Bigelow*, 1950; *Swan*, 1953) [7, 8, 21, 38, 275, 291], а с 60-х годов стал успешно использоваться в клиниках под руководством Мешалкина Е. Н., Петровского Б. В., Вишневого А. А., Бураковского В. И., Амосова Н. М. и др. [7, 8, 75].

Ионкин Д. А. и др., 2014 [107] в своей статье отмечают: «... впервые жидкий азот использовал Эллингтон в 1950 г. Используя ватный тампон, он лечил различные доброкачественные образования. Однако слабая теплопередача между тампоном и кожей делала этот метод не подходящим для лечения опухолей».

С 1960 *Irving S. Cooper* и *Lee* впервые стали использовать криохирургию при лечении болезни Паркинсона [7, 8, 16, 21, 38, 46, 107, 131, 179, 194, 232, 233, 275, 287, 291, 325, 364, 383].

После создания в 1964 году международного научного общества криобиологов было положено начало систематическому и скоординированному

изучению влияния гипотермии на живые объекты [7, 8]. В 1968 году вышел в свет журнал «*Cryobiology*» [7, 8, 21, 72, 79], а похожий по тематике журнал в Японии стал выходить с 1974 года. Международное общество криохирургов (*International Society of Cryosurgery*) появилось в этом же году, им долгое время руководил профессор *S. Sumida* [7, 8, 38, 46, 275, 325, 364, 383].

Ионкин Д. А. и соавт., 2014 [107] пишут: «... К 1970 г. практика криохирургии в США включала опыт паллиативного лечения более 8000 пациентов. Основу составил клинический опыт *Dr. Neel* и *Dr. Anderson* из клиники *Mayo*. Радикальные криохирургические операции стали возможными только после 1980 г., когда были завершены основополагающие фундаментальные исследования. Уже первые отдаленные результаты криохирургического лечения пациентов с неоперабельным раком легкого, опубликованные *O. Maiwand* в 1996 г. показали семипроцентную 5-летнюю выживаемость в группе ранее совершенно безнадежных больных. В 1977 г. была создана Ассоциация криохирургов США, в 1997 г. – общеевропейское общество».

Ионкин Д. А. и др., 2014 [107] отмечают, что *Nikolai N. Korpan* из Австрии внес большой вклад в развитие криохирургии последних десятилетий [21, 179, 232, 233, 324, 325], вместе с коллегами разработавший и усовершенствовавший криохирургические операции у больных первичным и метастатическим раком печени, раком поджелудочной железы, молочной железы, кожи [18, 107, 119, 176, 192, 193, 206, 246, 258, 267, 269, 273, 274, 300, 306, 323, 328, 331, 340, 346, 347, 360, 374, 377, 389, 390, 392]. В монографии «*Basics of Cryosurgery*» (2001) он представил результаты клинического использования криохирургии при лечении злокачественных новообразований [107, 324].

С конца прошлого столетия криохирургия значительно эволюционировала в результате биохимических и биофизических исследований, создания нового оборудования и методов визуализации [107, 131, 179, 232, 233, 294, 295]. Кубышкин В. А. и др., 2015 [131] отмечают: «...в Европе и Азии состоялось уже более двух десятков международных конференций по криохирур-

гии. Опубликовано около 60 томов журнала *Cryobiology*», а Ионкин Д. А. с соавт., 2014 [107] пишут: «... по данным поиска в системе *PubMed* по словам «*cryosurgery*», «*cryoablation*» и «*cryotherapy*» можно найти более 30000 статей, опубликованных в различных научных журналах, относящихся к криохирургическому лечению рака различной локализации».

В 90-е годы благодаря работам *G. M. Onik* появились методики ультразвукового и температурного контроля при выполнении криохирургических операций [7, 108, 146, 355]. С 2001 года в практику вошли *SeedNet*–система, трехмерное ультразвуковое мониторирование, ЯМР– и КТ–контроль криоабляции [7, 38, 39, 107, 298, 301, 320, 349, 359, 392].

Ионкин Д. А. и др., 2014 [107] отмечают: «... Первый этап развития криохирургии в России с 1909 года до 1935 года был во многом эмпирическим, так как низкотемпературные методы лечения применялись в лечебной практике без каких–либо научных обоснований. С появлением первых установок для промышленного получения сжиженных газов в 1909 году В. Н. Евдокимов и А. П. Савельев сообщили о возможности применения снега угольной кислоты для лечения кожных заболеваний, а в 1910 г. Ф. Н. Гончар опубликовал сообщение о возможности применения жидкого воздуха».

Началом крупных отечественных научных исследований по применению холода в биологии и медицине, как отмечают Ионкин Д. А. и др., 2014 [107], было создание в 1928 г. лаборатории физики низких температур в Украинском физико–техническом институте АН УССР (Харьков). В 1936 г. в Москве начал функционировать еще один криогенный центр – Институт физических проблем АН СССР [38, 107, 232, 233, 235].

Ионкин Д. А. с соавт., 2014 [107] пишут: «... А. Д. Сперанский с 1935 года в эксперименте изучал эффекты замораживания ткани коры головного мозга для лечения эпилепсии, это положило начало второму этапу развития криохирургии – научному. В 1938 году вышла книга М. А. Беридзе «К вопросу о роли криотерапии в дерматологии», в которой он подробно описал методику, представил отдаленные результаты лечения. Автор обратил вни-

мание на то, что удаление новообразований на коже с помощью сухого льда не оставляет рубцов и дал рекомендации по правильному использованию криотерапии. Недоступность холодагентов для большинства практикующих врачей ограничивала использование методики, однако с этого времени метод получил основу для широкого распространения среди дерматологов. Толчком к практическому применению результатов экспериментальных исследований А. Д. Сперанского в нейрохирургии в России стали публикации *I. S. Cooper* и *A. St. Lee*», это подчеркивают и другие исследователи [21, 29, 75, 107, 179, 232, 233, 287, 377, 383].

Александров В. В., 2013 [7, 8] отметил: «... Благодаря результатам вышеперечисленных исследований были сформулированы основные преимущества криохирургического воздействия:

1. криохирургическое воздействие позволяет полностью разрушить заданный объем патологической ткани как на поверхности тела, так и в глубине органа;
2. доступ к глубоко расположенным тканям может быть осуществлен с минимальной травматизацией здоровых тканей тонкими криохирургическими инструментами;
3. локальное криовоздействие на живые ткани безболезненно из-за раннего «выключения» чувствительных волокон при замораживании;
4. очаги крионекроза обладают своеобразной «биологической инертностью» и вызывают минимальную перифокальную реакцию;
5. локальное криовоздействие тканей может быть произведено без какого-либо повреждения здоровых клеток. Эта особенность метода позволяет считать замораживание «физической экстирпацией». Соответственно, создается возможность проведения многократных повторных циклов воздействия;
6. холодовое воздействие вызывает тромбообразование в мелких артериях и венах, что позволяет производить манипуляции практически без кровопотери. Гемостатический эффект замораживания предупреждает возможность вторичных кровотечений;

7. сохранение структуры стенки крупных сосудов при криовоздействии обуславливает восстановление нормального кровотока после их замораживания, что позволяет безопасно производить вмешательства в непосредственной близости к сосудам;

8. очаги криоаппликации быстро заживают, не вызывая образование грубых рубцов, и дают хороший косметический эффект;

9. метод можно сочетать с лучевой терапией и другими хирургическими вмешательствами. Криохирургический метод безопасен, прост в использовании».

Фактором внедрения криохирургии в различные области клинической медицины послужили анестезирующий, гемостатический, коагулирующий, антисептический, абластический и другие эффекты криовоздействия, а также возможность контроля за объемом разрушаемой ткани [38, 109, 296]. Ионкин Д. А. и др., 2014 [107] в своей статье отмечают: «... Благоприятным условием для стремительного продвижения криохирургии послужил тот факт, что в середине прошлого века в СССР в лаборатории низких температур Института физических проблем Академии наук под руководством академика П. Л. Капицы была создана мощная научная и техническая база для разнонаправленного изучения физических явлений при сверхнизких температурах». Высок был и творческий потенциал ученых, работавших в этом направлении. Коллектив физиков и инженеров во главе с академиком А. И. Шальниковым отреагировал на просьбу нейрохирурга Э. И. Канделя создать зонд для криогенного разрушения опухолей головного мозга с труднодоступной локализацией [7, 46, 113, 114, 115, 179, 303]. В результате в 1961 году были сконструированы, изготовлены, повергнуты испытаниям первые российские криохирургические приборы [38, 46, 75, 131]». Первые итоги экспериментов и нейрохирургических вмешательств были опубликованы Российскими нейрохирургами в 1962 году, что вызвало всеобщий интерес к новому направлению [9, 10, 21, 46, 113, 114, 115]. Для группы академика А. И. Шальникова этот интерес со стороны врачей явился серьезным стимулом для активного

развития технической базы для нового направления – криохирургии. Хирурги самых разных специальностей стали обращаться со своими предложениями. Для опытных физиков оказалось совсем не сложно разработать конструкцию для удаления хрусталика при катаракте.

Многие авторы [17, 38, 79, 115, 116, 176, 192, 193, 198, 206, 295], в их числе Альперович Б. И. с соавт., 2011 [10] отмечают: «... Экспериментальные исследования *I. Cooper, T. Hirose*, Э. И. Канделя и А. С. Долецкого способствовали внедрению криохирургических методов в гепатологию. Одним из первых в СССР О. Б. Милонов с сотрудниками в клинике Б. В. Петровского провел экспериментальные исследования по криохирургии печени и осуществил в 1975 году несколько вмешательств при альвеококкозе». Благодаря этим работам стало известно, что сверхнизкая температура жидкого азота (-196°C) способна вызвать быструю гибель патологических клеток, что особенно важно при распространении процесса на крупные сосуды ворот печени, аорту и нижнюю полую вену. В дальнейшем разработки в клинике велись в России в основном в Томском зональном гепатологическом центре, также в ряде научных центров США, Италии, Германии, Австрии, Китая и Японии, где накоплен большой опыт клинического применения криохирургических вмешательств при очаговых поражениях печени [17, 66, 176, 192, 193, 246, 253, 267, 269, 273, 274, 306, 328, 331, 340, 346, 347, 360, 374]. В последние годы в клинике Л. В. Полуэктова велись экспериментальные исследования по криохирургии печени, клинические работы проведены В. А. Рудаковым и В. Ю. Шутовым [9, 10, 176, 198, 206, 253].

Как отмечают Ионкин Д. А. и др., 2014 [107]: «... 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, 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 местнораспространенных форм рака простаты. А. И. Фрейдович впервые в нашей стране (1968–1972) применил криометод при оперативных вмешательствах по поводу аденомы предстательной железы, а в 1974 г. сообщил о 50 успешных операциях. Для того чтобы существенно повысить мощность аппаратуры при разрушении большого объема тканей разработчикам прибора пришлось вернуться к использованию жидкого азота. В результате была создана новая криохирургическая система. Клиническая апробация этого прибора дала положительные результаты, и метод трансуретральной криодеструкции до сих пор с успехом применяется в урологии для устранения обструктивного синдрома у пациентов старческого возраста. После организации в 1972 г. в Харькове научно-исследовательского института проблем криобиологии и криомедицины создались идеальные условия для развития этого направления. В 1974 г. вышла первая монография «Криохирurgia» под редакцией Э. И. Канделя, обобщившая опыт применения этой технологии в разных областях практической медицины. В проктологии криохирургический метод в нашей стране внедрен В. Д. Федоровым (1973) и Г. А. Подоляк (1972). Криовмешательства были успешно использованы при лечении анальных трещин, полипов, кондилом, свищей прямой кишки и геморроя. В. Д. Федоров с сотрудниками выполнил также криодеструкцию злокачественных опухолей прямой кишки в неоперабельных случаях и получил положительные результаты. В 2000 г. в России было организовано криохирургическое общество. С 2001 г. в различных городах ежегодно проходят общероссийские научные конференции, в которых принимают участие и зарубежные криохирурги. С 1985 г. выходит журнал «Криобиология», с 2001 г. в Нижнем Новгороде доктором медицинских наук В. И. Коченовым издается сборник работ «Медицинская криология». В 2008 г. в Санкт-Петербурге создан Международный Институт криомедицины, в 2009 г. там же прошел 15-й Всемирный конгресс Международного общества

криохирургии. Работа криохирургов России тесно интегрирована с Международным обществом криохирургии, исследованиями и клиническим опытом хирургов других стран». В марте 2009 г. при поддержке академиков РАМН В. С. Савельева и Л. А. Бокерии была создана секция «Российское криохирургическое общество» при Общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов», сопредседателями которой стали А. В. Чжао (Москва) и Н. Л. Кузнецова (Екатеринбург) [107]. В марте 2013 г. была создана региональная общественная организация специалистов по криомедицине «Профессиональное сообщество криохирургов» [107]. К 2014 г. Сообщество уже открыло отделения в Томске, Санкт–Петербурге, Волгограде. С 2014 г. выходит журнал «Высокотехнологическая медицина» (главный редактор – профессор А. В. Чжао), который позиционируется как издание криохирургического сообщества [179].

Б. И. Альперович, В. А. Кубышкин, В. А. Вишневский, А. В. Чжао, Ю. И. Патютко, Н. В. Мерзликин, Г. М. Манихас, М. Д. Ханевич, О. П. Семенова, Д. И. Цыганов в 2014 г. стали лауреатами премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники «За разработку и внедрение инновационных технологий лечения опухолей печени и поджелудочной железы методами криохирургии» [11, 150, 179, 192, 193, 323]. Как считают Чжао А. В. и др., 2016 [234]: «... Современная криомедицина является высокотехнологичным видом медицинской помощи. С каждым годом она завоевывает все большую популярность среди практикующих врачей». Хорошие результаты получены при использовании криовоздействия в следующих клинических ситуациях [66, 80, 111, 128, 224, 232, 233, 240, 283, 292, 300, 306, 315, 331, 346, 374]:

1. При новообразованиях кожи, слизистых и мягких тканей, когда радикальное иссечение приводит к значительным по протяженности дефектам мягких тканей (опухоли гигантских размеров; множество малых опухолей, расположенных на небольшом расстоянии друг от друга) для улучшенной регенерации тканей в зоне поражения с образованием мягких, малоза-

метных рубцов, для повышения абластичности оперативного вмешательства и снижения кровопотери [18, 29, 75, 119, 194, 222, 377, 394];

2. При лечении гнойно–воспалительных заболеваний кожи и подкожной клетчатки криохирургия обеспечивает значительное снижение количества жизнеспособных возбудителей инфекции в операционной ране по сравнению с традиционными хирургическими вмешательствами [194, 377];

3. При доброкачественных и некоторых злокачественных процессах в костях, хондросаркомах для расширения объёма экономных резекций и снижения количества рецидивов [194, 204];

4. При опухолях поджелудочной железы с целью купирования болевого синдрома (полное обезболивание после криодеструкции нерезектабельных опухолей тела или хвоста поджелудочной железы достигается в 54,6% случаев, уменьшение болевого синдрома – в 38,6% [17, 48, 109, 110, 194, 234, 327, 397]) и уменьшения объема опухолевой массы, раковой интоксикации; для вымораживания опухолевой ткани, оставшейся после различных видов резекций; перед выполнением радикального вмешательства с целью повышения абластики [86, 108, 126, 267, 288, 327, 354, 375, 388, 389, 397];

5. При опухолях печени или наличии в ней метастатических очагов – одиночных или множественных (до 15) диаметром при единичных опухолях до 10 см и до 5 см – при множественных, локализующихся в различных отделах органа, с наличием не более чем 5 очагов в одном сегменте и при поражении, не превышающем 50% объема печени и выраженной сопутствующей патологии, когда радикальное удаление опухоли не представляется возможным. Как отмечают Мерзликин Н. В. и др., 2019 [150]: «... При злокачественных новообразованиях печени резекция органа криоскальпелем с дополнительной криодеструкцией плоскости резекции значительно повышает абластичность операции за счет прямого воздействия на раковые клетки, критическая температура для которых составляет -60°C ». С этим согласны и многие другие исследователи [126, 192, 193, 198, 258, 267, 268, 273, 274, 328,

355]. Кроме того, криодеструкция метастатических опухолей уменьшает интоксикацию [150, 176, 206, 246, 269, 288, 323, 340];

6. При гемангиомах печени, когда криодеструкция применяется как самостоятельный метод лечения, а также в сочетании с перевязкой собственной печеночной артерии и рентгенохирургическими методами, со значительно меньшей кровопотерей [95, 150, 198, 206];

7. При повреждениях паренхиматозных органов живота с целью окончательного или временного (для снижения интраоперационной кровопотери) гемостаза, желчестазы (при травме печени) [7, 198, 213, 296, 322];

8. Мерзликин Н. В. и др., 2019 [150] подчеркивают: «... При описторхозных кистах, истинных непаразитарных кистах печени и поджелудочной железы криодеструкция внутренней эпителиальной выстилки позволяет достигнуть радикализма вмешательств;

9. При хронических гепатитах, циррозах печени класса А и В криовоздействие из нескольких точек паренхимы органа приводит к стимуляции регенеративных процессов, прерывает течение патологического процесса;

10. При альвеококкозе печени операции проводятся в следующих вариантах:

- резекция печени с помощью криовиброскальпеля и криоультразвукового скальпеля с последующей криодеструкцией ее культи;

- паллиативная резекция печени с криодеструкцией оставленной в зоне ворот пластинки паразитарной ткани толщиной 0,3–0,5 см;

- циторедукция паразитарного узла с марсупиализацией полости распада и криодеструкцией остающихся отделов паразитарной ткани;

- желчеотводящая операция с криодеструкцией зоны операционного воздействия;

- криодеструкция паразитарных узлов как самостоятельная операция».

11. При радикальных операциях по поводу опухолевых поражений полых органов живота, когда радикально опухолевую ткань удалить не пред-

ставляется возможным или имеются сомнения в радикальности хирургического вмешательства;

12. При лечении новообразований желчного пузыря, где выполнением одной холецистэктомии нельзя ограничиться, и даже когда опухоль не выходит за пределы органа, нет видимого перехода на паренхиму печени, с целью предупреждения в последующем рецидива опухолевого роста, а также в сомнительных случаях, когда во время операции невозможно отдифференцировать воспалительный процесс желчного пузыря с переходом на паренхиму от новообразования;

13. По поводу опухолевого поражения почек, когда очаг не превышает 2 см и располагается в одном из полюсов почки или опухоль локализуется в единственной почке;

14. При опухолевых поражениях предстательной железы, особенно у лиц пожилого и старческого возраста (при сравнении криоабляции и экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии отмечено снижение времени оперативного вмешательства, сокращение времени удаления катетера [194]), а также при наличии тяжелой сопутствующей патологии со стороны жизненно важных органов и систем организма [355];

15. У гинекологических больных при опухолях шейки матки [194], вульвы и влагалища; как конечный этап циторедуктивного вмешательства на органах малого таза;

16. Мартынов Б. В., 2012 [146] отмечает: «... При супратенториальных глиомах комбинированный способ лечения (микрохирургический/ стереотаксическая криодеструкция) позволяет избежать разрушения функционально важных зон мозга во время операции, что способствует сохранению приемлемого качества жизни у пациентов»;

17. При опухолях анальной зоны, когда имеются противопоказания или резистентность к лучевой терапии, а объем хирургического вмешательства ограничен.

Как подчеркивают Чжао А. В. с соавт., 2016 [234]: «... Сама по себе локальная деструкция не влияет на течение онкологического процесса, и появление новых вторичных очагов не должно быть критерием эффективности деструкции. При применении криодеструкции, кроме гибели клеток тканей, происходит активизация иммунной системы. Это направление является перспективным с точки зрения развития медицинской науки в нашей стране».

1.3. Криохирургическая аппаратура

Криохирургия середины XX века тесно связана с достижениями в сфере физики низких температур, промышленного получения хладагентов, техники и приборостроения [21, 135]. Кунгурцев С. В. и соавт., 2015 [135] отмечают: «... Дальнейшему её развитию способствовали создание криохирургических зондов, которые позволили с высокой точностью применять криовоздействие глубоко внутри организма, разработка нового оборудования, методов мониторинга и визуализации». Эта уникальная возможность привела к расширению использования криохирургии [15, 38, 39, 52, 135, 298, 301, 320, 349, 359, 392].

Васильев С. А. с соавт., 2009 [46] в своей работе пишут: «... В криохирургии используют два основных вида аппаратов: криоапликаторы и криозонды, а в терапии используется криоорошение. Криоапликаторы предназначены для деструкции крупных массивов биологической ткани, так как находятся в контакте с поверхностью замораживаемого объекта и обладают крупными размерами, поэтому они получили широкое распространение в дерматологии, маммологии, гастроэнтерологии, хирургии печени, поджелудочной железы, селезенки. Криозонды используются для воздействия в глубине ткани или органа на патологический очаг малого размера, когда необходимо щадящее отношение к окружающим тканям».

Как отмечают Альперович Б. И. и др., 2006, 2011, 2015 [9, 10, 11], Александров В. В., 2013 [8]: «... с развитием криогенной техники стали появ-

ляться классификации, в которых были предприняты попытки собрать воедино все приборы и инструменты, применяемые в этой отрасли медицины. Так, В. А. Афанасьевым с соавт. (1987) была предложена следующая классификация криоаппаратов и инструментов:

I. По назначению:

- а) криофиксаторы;
- б) криоэкстракторы;
- в) криодеструкторы;
- г) для гемостаза.

II. По способу связи с источником холода:

- а) автономные;
- б) неавтономные.

III. По способу передачи холода к тканям:

- а) непосредственный, путем подачи хладагента:

- на поверхность органа распылением;
- в пористый металл, лежащий на поверхности;
- вглубь паренхиматозного органа или ткани;
- внутрь полого органа.

- б) опосредованный:

- за счет теплопроводности по сплошному стержню;
- через стенки пустотелого цилиндра, заполненного криоагентом.

А в 1972 г. Д. Г. Чирешкиным была предложена наиболее полная и отвечающая требованиям современной медицины классификация криоприборов, включающая шесть типов устройств:

I тип – вещества с низкой температурой, непосредственно контактирующие с тканью (углекислота);

II тип – металлические (сталь, медь) стержни различной формы и величины, охлажденные до низкой температуры;

III тип – аппараты, работающие по принципу холодопровода и обеспечивающие отведение тепла от конца канюли;

IV тип – термоэлектрические устройства, основанные на эффекте Пельтье;

V тип – охлаждение газа, находящегося под большим давлением, за счет его быстрого расширения (эффект Джоуля–Томсона);

VI тип – аппарат с непрерывной циркуляцией газообразного или жидкого вещества, имеющего низкую температуру, через наконечник криокаутера».

Многие авторы [7, 9, 10, 11, 15, 38, 69, 80, 92, 122, 144, 147, 150, 151, 173, 174, 175, 222, 223, 234, 235, 280, 319, 335, 341, 369], в том числе Кунгурцев С. В. и др., 2015 [135] отмечают: «... Разработчики криохирургической техники (Б. И. Альперович, Т. Б. Комкова, Н. В. Мерзликин, М. Д. Филюрин, П. Г. Сысолятин, В. Э. Гюнтер), опираясь на результаты многочисленных научных и практических исследований, предложили основные технических требования, которые стали основой международных стандартов для криохирургической техники:

- возможность задания, достижения и длительного удержания с высокой точностью температуры криовоздействия от -10 до -180 °C);
- автоматическое и ручное управление процессами криовоздействия, задание и отсчет времени операции;
- обеспечение точного измерения реальной температуры рабочей поверхности криоинструмента и зоны замораживания во время криовоздействия;
- высокая холодопроизводительность – способность достижения температуры рабочей поверхности криоинструмента, находящегося в тепловом контакте с замораживаемым объектом, на уровне -180 °C и ниже;
- наличие широкого набора криоинструментов и аппликаторов;
- воспроизводимость и индикация всех необходимых параметров криовоздействия;

- подготовка криохирургической установки к работе и её непосредственное действие не должно приводить к потере темпа всего операционного процесса;
- возможность эксплуатации медицинским персоналом без специальной технической подготовки;
- унификация основных узлов и элементов аппаратов, что позволит быстро создавать оборудование для решения конкретных задач, универсальность и надежность узлов стыковки;
- экономичность – низкая потребляемая мощность, оптимальный расход криоагента;
- высокая надежность, безопасность (в т.ч. пожаро–, взрыво– и токсикологическая), простота и удобство в эксплуатации, безопасность процесса заправки;
- непрерывное слежение (обеспечение УЗ сканирования, МРТ, КТ, МСКТ визуализации) за динамикой увеличения зоны замораживания и измерение её размеров в трехмерной проекции».

Чжао А. В. и др., 2016 [234] отмечают: «... В медицине и промышленности в качестве хладагентов используются жидкий азот, углекислый газ, фреон, закись азота, аргон и др. Основные свойства криоагентов состоят в том, что их критическая точка замерзания не должна превышать -20°C , полное отсутствие токсичности по отношению к больному, окружающей среде и медицинскому персоналу, не должны вступать в соединения с клеточными и тканевыми структурами, должны быть легкими в получении, хранении и транспортировке, недорогими в производстве, невзрывоопасными». Кунгурцев С. В. и соавт., 2015 [135] подчеркивают: «... В криогенных системах, работающих на жидком азоте, теплоотвод от биологической ткани осуществляется при кипении жидкого азота на теплообменнике криоинструмента, находящегося в контакте с биологической тканью. Превращение жидкого азота в газообразное состояние вызывает быстрое поглощение большого количества тепла (39 ккал на 1 л азота) и, соответственно, резкое снижение температуры

теплопроводящих материалов. Кипение азота происходит при пониженном давлении при активной откачке паров азота из полости криоинструмента. Такие аппараты чаще используются при открытых операциях и с лапароскопическим доступом с применением криоинструментов аппликаторного и пенетрационного типа».

Учитывая знания о механизмах криовоздействия и сформированные требования, современный криоаппарат, как считают Кунгурцев С. В. и соавт., 2015 [135], должен состоять из следующих основных элементов [15, 21, 135, 223, 280, 319, 341, 369]:

- блок хранения и подачи хладагента [135];
- блок управления [135];
- криопровод с универсальными и специализированными криоинструментами, вакуумной теплоизоляцией и набором сменных насадок [135];
- блок термометрии [135];
- блок УЗ–контроля [135];
- блок визуализации [135].

«... Сегодня на рынке криохирургического оборудования представлены разработки зарубежных и отечественных фирм. Основными зарубежными игроками на данном рынке являются израильские (*Galil Medical*), американские (*HealthTronics, Inc.*, *Medtronic Inc.*, *Sanarus*, *ANS Medical* и др.)», – отмечают в своей статье Кунгурцев С. В. и соавт., 2015 [135].

На базе Сибирского физико–технического института им. В. Д. Кузнецова были созданы и с 1977 г. апробированы криохирургические аппараты и инструменты, сочетающие эффекты криовоздействия, низкочастотной и ультразвуковой вибрации. Мерзликин Н. В. и др., 2019 [150] отмечают: «... Особенностью работы криоультразвукового скальпеля является сочетание действия хладагента (жидкого азота), обеспечивающего температуру режущей части в момент работы $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$, и ультразвуковых колебаний, которые включаются после выхода инструмента на рабочую температуру. Такая конструкция криоинструмента дает возможность разрезать ткани в сочетании с гемо-

стазом на капиллярном уровне, а ультразвуковые колебания позволяют избежать прилипания инструмента к паренхиме органа. В криовиброскальпеле ультразвуковые колебания не приводят к нагреванию инструмента, а включение источника колебаний происходит после выхода лезвия на рабочую температуру».

Кунгурцев С. В. и др., 2015 [135] отмечают: «... в более чем двух десятках российских лечебных учреждений, в том числе в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Институте хирургии имени А. В. Вишневского, Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере с 2007 года применяется криохирургическая установка «Крио-Пульс»», зарегистрированная в России как «Крио-МТ» [15, 66, 108, 223, 225, 234, 235]. Основные характеристики аппарата: время непрерывной работы от одной заправки жидким азотом объемом 10 л не менее 120 мин; интервал регулирования температуры от 0 до -180°C ; время охлаждения аппликатора до заданной температуры не более 5 мин. У аппарата имеется возможность программирования необходимых значений температуры, времени криовоздействия, скорости отогрева. В оснащение «КРИО-МТ» входят разнообразные по форме и размеру аппликаторы, позволяющие производить криовоздействие в многих анатомических областях [224, 225, 235]. Разработка в 2015 году комплекса измерительного интраоперационного термодарного четырехканального (КИИТ-4) для температурного контроля зоны охлаждения биологической ткани позволила эффективно контролировать процесс криовоздействия на биологическую ткань [86]. На базе Киевского городского центра хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы им. В.С. Земскова с 2015 КИИТ-4 применяется для регистрации динамики изменения температур на дискретных глубинах (3, 8, 13, 18 мм) в злокачественных опухолях поджелудочной железы с целью интраоперационного контроля эффективности локального криовоздействия на биологическую ткань» [86].

В Институте хирургии имени А. В. Вишневского, как пишут Ионкин Д. А. с соавт., 2014 [107]: «... с помощью установки «Крио-МТ» выполняется

криодеструкция при первичном и метастатическом раке печени, альвеококкозе печени, брюшной полости, раке поджелудочной железы, почки, при необходимости в сочетании с радиочастотной абляцией».

Ионкин Д. А. и др., 2014 [107], Чжао А. В. и др., 2016 [234] в своих публикациях отмечают: «... в 2013 г. было начато применение нового криохирургического аппарата КРИО–01 «ЕЛАМЕД», разработанного на Елатомском приборном заводе. В нём учтены недостатки предыдущих приборов, прибор оснащен криозондами для лапароскопических вмешательств и предназначен для воздействия на различные новообразования в любых органах человека. Он обеспечивает стабильную температуру на поверхности инструмента в пределах от 0 до -190°C в течение всего времени воздействия, и быстрый его разогрев». Ионкин Д. А. и др., 2014 [107], Мерзликин Н. В. и др., 2019 [150] подчеркивают: «... учениками и последователями Б. И. Альперовича были разработаны и внедрены в клиническую практику оригинальные пористо–проницаемые аппликаторы из никелида–титана, которые накапливают жидкий азот. Криоинструменты из никелида титана, используемые в клинической практике с 2007 г., обладают рядом достоинств». А Чжао А. В. и др., 2016 [234] пишут: «... они могут быть подготовлены к работе в течение 1–2 мин (за это время деструктор приобретает T° жидкого азота ($<-196^{\circ}\text{C}$), в традиционных приборах выход на рабочий режим – до 20 мин)», «... не требуют сложного ухода, замораживающий эффект при их применении не уступает традиционным методам криовоздействия, дают возможность большего манипулирования в труднодоступных зонах, использования при лапароскопических операциях и вмешательствах из мини–доступа», – отмечают Мерзликин Н. В. и др., 2019 [150], как и многие другие криохирурги [69, 107, 108, 131, 135, 143, 147, 165, 207, 222, 235].

Кунгурцев С. В. и др., 2015 [135], Ионкин Д. А. и др., 2014 [107] считают: «... появление новых малоинвазивных криохирургических систем с тонкими криозондами потребовало дополнительных исследований. Гистологические и термометрические исследования были дополнены изучением ци-

тодеструктивных свойств низкой температуры на культурах раковых клеток и 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 определить круг показаний к криохирургическим операциям».

Кунгурцев С. В. и др., 2015 [135] подчеркивают: «... лапаротомный доступ обеспечивает полноценную визуальную и пальпаторную ревизию, а интраоперационное ультразвуковое исследование позволяет достичь наиболее полной оценки состояния органа. Криовоздействие при данном доступе является составной частью оперативного вмешательства, и здесь применяются криоинструменты с аппликаторами. Развитие лапароскопии позволило приблизить возможности ревизии к лапаротомным. Ультразвуковой датчик, вводимый через лапароскопический порт, помогает хирургу определить локализацию патологического процесса, обеспечить размещение криоинструмента и контроль криовоздействия».

При транскутанном доступе вводят зонды для криовоздействия через кожу, а охлаждение «... формирование «ледяного шара» («айс-бола») контролируют при помощи МРТ, КТ или УЗ исследования в режиме реального времени. Управление изображением объединено с температурным мониторингом в режиме реального времени, что делает процедуру безопасной и контролируемой», – подчеркивают Кунгурцев С. В. с соавт., 2015 [135] и другие исследователи [38, 52, 223, 298, 301, 304, 319, 320, 341, 349, 359, 361].

В настоящее время ведутся активные технологические разработки по совершенствованию инструментария для криохирургии, созданы портативные автономные криохирургические аппараты, работающие без использования жидкого азота. Принцип действия таких криодеструкторов со съемными картриджами основывается на применении сжиженного оксида азота. При попадании на обрабатываемую зону газ мгновенно испаряется, при этом температура испарения газа достигает $-89\text{ }^{\circ}\text{C}$ [15, 361].

1.4. Крихирургия поджелудочной железы

Прежде старайся исследовать вещи,
находящиеся вблизи тебя, затем те,
которые удалены от твоего зрения.

Пифагор (цит. по [187])

Многие исследователи [9, 10, 13, 14, 45, 85, 93, 104, 105, 118, 120, 130, 131, 138, 157, 173, 174, 175, 195, 203, 236, 245, 249, 250, 282], в их числе и Курзанов А. Н., 2014 [137] в своих работах отмечают: «... криовоздействие на поджелудочную железу получило достаточно широкое распространение, при этом чаще всего используются криоаппликаторы криохирургических комплексов и устройств с жидким азотом, либо с орошением поверхности железы струей хлорэтила. Криоаппликация поджелудочной железы проводится с целью остановки кровотечения при травме органа, для прекращения аутолиза в месте повреждения и подавления внешнесекреторной функции, предотвращения формирования свищей и кист, развития ферментативного перитонита, ограничения панкреонекроза и снижения эндогенной интоксикации».

Начало изучению контактного действия холода на ткань поджелудочной железы было положено в 1910 году *A. Carraro* [234]. Альперович Б. И. и соавт., 2006 [9] в своей монографии пишут: «... обстоятельные исследования были выполнены в 1967 г. *A. Mandewill* и соавт., в 1969 г. *M. Levis*, изучившим влияние криодеструкции на ткань поджелудочной железы с помощью криодеструктора на жидком азоте и температурой рабочей части -180°C . Авторы доказали, что криодеструкция в дистальной части не вызывает изменений или патологических процессов в проксимальной части, а криодеструкция проксимальной части вызывает реактивные изменения в дистальной в виде отека, воспалительной реакции, дегрануляции клеток, но все эти изменения носят характер временных. Было кратковременное повышение активности

панкреатических ферментов, которое не зависело от локализации очага криодеструкции. Эти же авторы доказали сохранение структуры сосудистой стенки после криовоздействия».

М. Д. Ханевич и Г. М. Манихас применили криохирургию при лечении рака поджелудочной железы и показали высокую эффективность методики [48, 66, 107, 223, 224, 225, 304]. В 2013 г. доктор медицинских наук М. Д. Ханевич с сотрудниками ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» установил, что добиться эффекта криодеструкции опухоли поджелудочной железы и прилежащих к ней тканей возможно лишь при не менее чем трехкратном воздействии температурой -180°C с соблюдением принципа «быстрая заморозка – медленное оттаивание» с экспозицией криовоздействия 3–15 мин при условии попадания опухолевой массы в зону глубокой заморозки (прямой цитодеструкции) [48, 203, 225, 315]. Полученные данные гистологических исследований были подтверждены при проведении криовоздействия на опухолевую ткань у больных с запущенными формами ракового процесса [5, 48, 66, 107, 126, 223, 224, 225]. У большинства больных был достигнут стойкий обезболивающий эффект [225].

Впервые в отечественной и зарубежной криохирургической практике С. А. Шалимовым с коллегами использован в клинических условиях интраоперационный сонографический метод контроля за процессом деструкции и отогрева зон низкотемпературного воздействия с новообразованиями поджелудочной железы и печени [45, 240, 244, 245]. Криогенный метод лечения новообразований печени и поджелудочной железы признан ими перспективным и многообещающим, а в ряде случаев единственным, позволяющим продлить жизнь больным, задержать рост и развитие опухолевой ткани, устранить болевой синдром, предотвратить прием наркотических препаратов на протяжении практически всего дальнейшего периода жизни, т. е. существенно изменяющим качество жизни этого тяжелого контингента больных [17, 66, 173, 174, 175, 240, 244].

Ионкин Д. А. и др., 2014 [107] в своей статье пишут: «... с момента зарождения метода исследовательская техническая работа проводится в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина, где сформировалась наиболее значимая научная онкологическая школа криохирургии. Особенная заслуга в этом принадлежит профессору А. И. Пачесу, его коллегам и ученикам».

Многие криохирурги [7, 34, 38, 92, 93, 108, 126, 138, 156, 173, 174, 175, 203, 225, 235, 245, 248, 268, 282, 285, 286, 293, 304, 342, 345], в том числе Чжао А. В. и др., 2016 [234], Кунгурцев С. В. и соавт., 2015 [135] отмечают: «... основными факторами, оказывающими повреждающее действие на биологические структуры при воздействии низких температур, являются:

1. внутри– и внеклеточная кристаллизация воды с дегидратацией внутриклеточных структур и биологических мембран в процессе замораживания и размораживания;
2. повышение концентрации электролитов с денатурацией субклеточных структур;
3. кристаллизация внутримембранной воды и мембранных структур клетки – ядра, митохондрий и лизосом;
4. механическое повреждение структурных компонентов клетки за счёт внутри– и внеклеточных кристаллизационных процессов».

Большое количество авторов [16, 38, 45, 46, 81, 82, 83, 84, 85, 126, 138, 203, 225, 234, 245, 257, 268, 282, 285, 286, 293, 294, 326, 343, 344, 353, 364], как и Курзанов А. Н., 2014 [137] в своих статьях пишут: «... одно из первых объяснений механизма повреждающего действия глубокого охлаждения ткани поджелудочной железы базировалось на представлениях о физических явлениях при замерзании воды в тканях органа и механических воздействиях на ткань формирующихся кристаллов льда. Основными повреждающими факторами при замораживании является образование внутриклеточного льда и обезвоживание клетки. Образование внутриклеточного льда характерно для большой скорости охлаждения (скорость замораживания выше 10°C/мин и

скорость продвижения фронта замораживания более 0,5 мм/мин). Кристаллизация внутриклеточной воды приводит к прекращению её подвижности, увеличению объема мембранных структур, и они разрушаются. Обезвоживание клетки характерно для небольшой скорости охлаждения (скорость замораживания менее 10°C/мин). Потеря клеткой воды происходит вследствие вымораживания воды во внешней среде и повышения концентрации растворенных в ней веществ, электролитов. При охлаждении клетка может потерять до 80–90% воды, при этом разрушаются гидратированные комплексы с макромолекулами, что приводит к так называемой «криоденатурации» – потере белками и белковыми комплексами третичной и четвертичной структуры, что приводит к необратимой утрате их функций. Фазовый переход при превращении воды в лед увеличивает объем воды почти на 10% как внутри клетки, так и в околоклеточном пространстве, что оказывает повреждающее действие на клеточные мембраны».

Процесс образования кристаллов льда почти всегда начинается во внеклеточном пространстве с появления центров кристаллизации и только после значительного снижения температуры распространяется на интрацеллюлярное пространство [7, 93, 96, 173, 175, 245, 256]. Для того чтобы превратить в лед внеклеточную жидкость, необходимо снизить температуру среды до –5 – 10°C, для замораживания жидкости внутри клеток необходима более низкая температура (–20°C и ниже) [45, 84, 138, 203, 284]. Курзанов А. Н. и соавт., 2016 [138] в своей статье пишут, что образующиеся и увеличивающиеся по мере охлаждения кристаллы льда совершают вращательное движение вокруг центров кристаллизации [137, 138, 234, 268, 294], повреждая клеточные и внутриклеточные мембраны [16, 46, 82, 85, 135, 137, 138, 173, 174, 175, 245, 256, 284, 286, 353].

Курзанов А. Н., 2014, 2016 [137, 138] отмечает, что повреждение клеточных мембран и структурных компонентов клетки приводит к осмотическим сдвигам, изменениям рН и содержания электролитов, что сопровождается денатурацией и изменениям биомacroмолекул и субклеточных структур,

а также прекращением подвижности протоплазмы клеток и развитием термального шока [7, 16, 46, 68, 82, 96, 137, 138, 225, 282, 326, 345, 353]. Автор [137, 138] подчеркивает, что патоморфоз криоиндуцированных панкреатических изменений представлен широко в научной литературе [45, 50, 82, 81, 83, 85, 93, 96, 137, 138, 195, 203], но патофизиологические аспекты проблемы в большинстве работ представлены ролью панкреатических гидролаз в аутолизе ткани поджелудочной железы и факторами, запускающими этот процесс [65, 68, 81, 83, 131, 137, 138, 145, 156, 195, 245, 326].

Курзанов А. Н., 2014 [137, 138] отмечает, что в основе развития ОП лежит повреждение мембран ацинарных клеток поджелудочной железы [9, 45, 50, 65, 68, 85, 96, 104, 105, 118, 120, 130, 137, 138, 145, 173, 174, 175, 187], вызывая приток внеклеточных ионов Ca^{2+} , инициирующими процессы внутриклеточной активации трипсиногена при участии лизосомального катепсина Б [68, 82, 84, 85, 137, 195, 337]. Повреждение панкреатитов сопровождается выделением активированных гидролаз и запуском процесса аутолиза ткани железы [45, 65, 68, 84, 96, 104, 105, 118, 120, 130, 137, 156, 187, 250]. Он [137] также в своей статье пишет, что в развитии криоповреждения ткани поджелудочной железы существенным фактором является нарушение кровообращения в замороженных тканях [9, 34, 45, 82, 96, 111, 137, 173, 174, 203, 232, 233, 234, 248, 272, 326]. В результате криовоздействия на период промерзания ткани полностью прекращается кровообращение и лимфоток [45, 50, 137]. К тканям не поступает кислород и развивается их ишемия, полностью тормозятся все обменные процессы, останавливаются биохимические и физиологические реакции, включая энергетические процессы в митохондриях [137]. После криовоздействия на поджелудочную железу магистральные сосуды органа не изменяют свою структуру, в средних и мелких – развиваются явления стаза и тромбоза с последующей реканализацией [45, 50, 137, 173, 174, 175, 203, 234, 248, 272]. Как отмечают Альперович Б. И. и др., 2011 [10]: «... Э. И. Кандель, I. S. Cooper в экспериментах доказали, что криовоздействие в зоне крупных сосудов, ведущее к прекращению кровотока по ним,

после оттаивания не прекращает циркуляцию крови. В случае гибели участка ткани сосудистой стенки после криовоздействия остается соединительнотканый каркас стенки сосуда, на котором происходят процессы регенерации с восстановлением интимы».

Т. Б. Комкова разработала в эксперименте методику криоденервации поджелудочной железы [122, 150]. При исследовании биопсийного материала было доказано, что «... под воздействием сверхнизких температур интрамуральные нервные окончания подвергаются деструктивным изменениям, что дает возможность снизить интенсивность или полностью купировать болевой синдром» [122, 150]. Ионкин Д. А. и др., 2014 [107] в своей статье отмечают, что: «... методика была использована при лечении 40 больных с хроническим болевым и псевдоопухолевым панкреатитом и дала хорошие результаты».

1.5. Теоретическое обоснование применения криохирургического метода в лечение панкреонекроза

Говорят, истина лежит между
двумя противоположными мнениями.
Неверно! Между ними лежит проблема.
Гете (цит. по [187])

Попытки лечить заболевания поджелудочной железы холодом предпринимались с давних времен. При этом, холод, применяемый в любом виде, неизбежно оказывал благоприятное воздействие на состояние больного. Посредством холода значительно уменьшался, исчезал болевой синдром, снижалось количество позывов на тошноту, прекращались рвота и вздутие живота. Холод успешно применялся при лечении острого и хронического панкреатита, опухолей, кист, травм поджелудочной железы [21, 50, 250, 315, 333].

На основании многочисленных исследований выявлены такие необходимые при лечении панкреонекроза свойства низких температур, как противовоспалительное, антибактериальное, иммуномодулирующее, гемостатическое, антипротеолитические, регенерирующее [45, 50, 104, 105, 109, 110, 118, 130, 147, 203, 236, 250, 296, 333].

Детально в эксперименте изучили воздействие сверхнизких температур на поджелудочную железу Н. В. Мерзликин в Томске и А. А. Шалимов в Киеве [107, 121, 131, 151, 240]. Н.В. Мерзликин и Т.Б. Комкова установили, что: «... криовоздействие на поджелудочную железу при экспериментальном остром деструктивном панкреатите обрывает течение патологического процесса, снимает ферментную токсемию и ведет в большинстве случаев к выздоровлению больного» [150, 151]. Как отмечает Мерзликин Н. В. и др., 2019 [150]: «... развитие асептического некроза в зоне замораживания при сохранении структуры сосудов, протоков, островкового аппарата, снижение при этом активности панкреатических ферментов прерывают воспалительный процесс» [150, 203]. По мнению Б. И. Альперовича и А. А. Шалимова: «... применение криохирургии при остром деструктивном панкреатите в первые трое суток до развития забрюшинной флегмоны позволяет в большинстве случаев излечить больного» [9, 11, 121, 240]. Новый метод лечения способствовал снижению летальности при деструктивных формах ОП до 11,8% [107, 131, 150].

Курзанов А. Н., 2014 [137] отмечает: «... наиболее обсуждаемыми вопросами методических аспектов охлаждения ткани органа являются параметры криовоздействия – время и температура, до которой необходимо охладить ткань железы для достижения необходимого эффекта, количество циклов и локализацию точек криоаппликации. Холодовая деструкция ткани поджелудочной железы возможна лишь при ее охлаждении до температуры -20°C . Охлаждение железы в диапазоне от 0 до -20°C приводит к образованию зон глубокой гипотермии без формирования зон крионекроза. В экспериментальных исследованиях по определению оптимального времени криоаппликации

показано, что криовоздействие на ткань поджелудочной железы следует производить с такой экспозицией воздействия криоаппликатора, которая позволяет добиться снижения температуры задней поверхности органа до -20°C . Лишь в этом случае регенерация участка криовоздействия протекает в асептических условиях, не сопровождаясь лейкоцитарной инфильтрацией. Оптимальной считается экспозиция в 120 сек. в каждой точке при условии, что рабочая температура наконечника криоаппликатора -195°C ».

Многие криохирурги [7, 34, 45, 62, 96, 104, 105, 116, 118, 130, 203, 245, 290, 378], как и Васильев С. А. с соавт., 2009 [46] подчеркивают: «... гистологически соединительнотканная и эластическая структура органа после криовоздействия сохраняется. Если не произошло «ледяного перелома», то после оттаивания тканей соединительнотканый остов предотвращает перфорацию стенки органа или крупного кровеносного сосуда. Сохранившаяся эластическая структура служит каркасом, из которого постепенно вымываются разрушенные клеточные элементы, а на их место фиксируются клетки молодой соединительной ткани, которые по мере пролиферации образуют рыхлый соединительнотканый рубец. В паренхиматозных органах регенерация ограничивается формированием рыхлых соединительнотканых рубцов».

В.Э. Шнейдер в 2008 году в экспериментальном исследовании доказал, что с помощью криодеструкции достигается гемостаз, снижение секреторной функции ПЖ после криодеструкции способствует быстрому заживлению раны с формированием нежного соединительнотканного рубца в области криовоздействия [96, 249]. Криовоздействие на ткань ПЖ вызывает крионекроз подвергнувшегося замораживанию участка железы, который затем подвергается регенерационному склерозу, при отсутствии вторичной инфекции этот участок не нагнаивается, не секвестрируется, а постепенно замещается соединительной тканью, при этом общая реакция организма минимальная [249, 290].

Курзанов А. Н., 2016 [138] в ряде экспериментов производил повторное орошение хлорэтилом локуса поджелудочной железы после его оттаивания:

«... После оттаивания ткани железы в участке, подвергнутом криовоздействию, кровоток возобновлялся, то есть имела место реперфузия локуса ткани железы, подвергнутого глубокому охлаждению».

Махнев А. В. и др. [149] из ТюмГМА (2014) установили, что воздействие сверхнизких температур на ПЖ с использованием криоаппликатора из пористого никелида титана, позволяет достигнуть эффективного подавления внешней секреции и купировать острое воспаление в ткани поджелудочной железы [143, 149, 203, 207, 249].

Вышеперечисленные клинические и экспериментальные исследования с использованием криовоздействия на поджелудочную железу показали её высокую эффективность в лечении заболеваний поджелудочной железы. В связи с этим можно предположить возможность использования криогенного метода в хирургии поджелудочной железы, панкреонекроза с учетом эго фазового течения и разнообразия клинических форм [104, 105, 118, 130, 147, 149]. В реактивную фазу для обеспечения антипротеолитического, противовоспалительного действия нужен один температурно–временной режим локального криовоздействия, в инфильтративную – другой, сочетающий противовоспалительное, антибактериальное, иммуномодулирующее действие, а в стадии секвестрации и расплавления – антибактериальное, иммуномодулирующее, регенерирующее, гемостатическое действие [147, 149, 333, 378].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика эксперимента

Для изучения возможностей локального криовоздействия на поджелудочную железу проведено экспериментальное моделирование панкреонекроза, выявлены и оценены в динамике морфологические изменения поджелудочной железы и окружающих органов и тканей после локального криовоздействия, клинические проявления, определен оптимальный температурно–временной режим локальных криоаппликаций при экспериментальном панкреонекрозе. Во всех наблюдениях произведено гистологическое исследование ткани из мест криовоздействия и близлежащих органов.

Экспериментальные исследования выполнены на крысах линии Вистар («*Wistar albicans*») массой 180–220 грамм. Крысы не имели внешних признаков каких–либо заболеваний. В течение всего эксперимента животные находились в виварии ВолгГМУ, полностью отвечающем санитарным требованиям № 1045 – 73 от 06.04.1973 [7, 8, 147]. Содержание, уход, режим, рацион кормления животных соответствовали требованиям, изложенным в «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МинВУЗа №724 от 13.11.1984 г.) [7, 8, 147]. Экспериментальное исследование проводилось после одобрения Региональным Независимым Этическим Комитетом при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокола № 192–2014 от 11 марта 2014 г.).

Аналогично принципам, изложенным в своих работах Александровым В.В., 2013 [6, 7, 8]: «... после прохождения карантина все животные находились в стандартных условиях содержания при естественном световом режиме и свободном доступе к воде. Осуществлялось трехкратное кормление животных по требованиям согласно приказу МЗ СССР № 1179 от 10 октября 1983 г. «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения»».

Как и в ранее выполненной на нашей кафедре кандидатской диссертации Александрова В.В., 2013, 2022 [6, 7, 8, 147]: «... полностью соблюдались принципы проведения экспериментальных исследований, основыванные на следующих документах:

1. Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации (с изменениями и дополнениями, внесенными на 52-й Генеральной ассамблее ВМА, октябрь 2000 г.);

2. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и для других научных целей (г.Страсбург, Франция, «ETS» № 123 от 18.03.1986 г.);

3. «Международные рекомендации (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» Международного совета медицинских научных обществ (*CIOMS*) от 1985 г;

4. Федеральный закон №52 от 24.04.1995 г. ФЗ «О животном мире»;

5. Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных»;

6. «Правила лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 267;

7. Документ Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) «Принципы надлежащей лабораторной практики» от 1979г., и в аналогичном национальном стандарте РФ от 2 декабря 2009 г. № 544–ст «Принципы надлежащей лабораторной практики»;

8. «Правила работы и охраны труда в ветеринарных лабораториях», утвержденных Министерством сельского хозяйства СССР 14 января 1975 г.;

9. Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), утвержденных 6 апреля 1973 г. № 1045–73».

Использовали методологические принципы, разработанные на нашей кафедре Александровым В.В., 2013 [7]: «... Животных вводили в наркоз вну-

трибрюшинным введением тиопентала – натрия 50 мг/кг, согласно нормативным требованиям экспериментальной анестезиологии. Операцию выполняли с соблюдением правил асептики и антисептики (хирург и ассистент, выполняющий функции анестезиолога)». С наступлением наркотического сна фиксировали животное на специальном постаменте, брили операционное поле. После срединной лапаротомии мобилизовывали поджелудочную железу (рис. 1) создавали модель панкреонекроза методом инъекции желчи в объеме 0,1 мл. в ткань поджелудочной железы (рис. 2) у 45 животных. На 2 сутки выполнялась релапаротомия. Криоаппликация к участку мо–



Рис. 1. Мобилизация поджелудочной железы.



Рис. 2. Моделирование панкреонекроза в основной (30 животных) и контрольной (15 животных) группах.

делированного панкреонекроза проводилась 28 животным (из 30 в основной группе, 2 крысы умерли до релапаротомии) предварительно охлажденным в

жидком азоте автономным криоапликатором, к участку некроза поджелудочной железы. Время криоэкспозиции и оттаивания регистрировали секундомером. В контрольной группе, состоящей из 30 животных, криоапликация не проводилась. 15 животным из третьей экспериментальной группы выполнялись криоапликации на неизмененную ткань поджелудочной железы с целью доказательства безопасности методики.

Выполнялась санация брюшной полости, оценивался гемостаз в течение 15 минут, производился осмотр на инородные тела, после чего рана послойно ушивалась. Ход всех оперативных вмешательств фиксировался цифровым фотоаппаратом *Sony CyberShot H300*.

В дальнейшем, согласно принципам, изложенным Александровым В.В., 2013 [7, 8]: «... во всех группах проводилась оценка динамики морфологических изменений на 3, 5, 10 сутки после криоапликации. Выведение животных из эксперимента осуществлялось передозировкой тиопентала – натрия (дозировка для наркоза×3) с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МинВУЗа №724 от 13.11.1984 г.) и положений, регламентируемых приложением № 8 («Правила гуманного обращения с лабораторными животными») «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально–биологических клиник (вивариев)»); животное фиксировалось на операционном столе, обрабатывалось операционное поле, выполнялась релапаротомия путем снятия швов с операционной раны, оценивалось наличие или отсутствие перитонита, гемоперитонеума, спаечного процесса в брюшной полости, брались биоптаты поджелудочной железы с обязательным включением области некроза и окружающих органов и тканей».

Как и в диссертации Александрова В. В., 2013 [7, 8]: «... забор материала осуществляли в одно и то же время суток, животное перед выведением из опыта не кормили в течение 6 часов. Животные подбирались сходными по возрасту, полу, массе тела, получаемому рациону, длительности пребывания в виварии. Условия проведения наркоза и оперативного вмешательства, со-

держания и ухода за животными, медикаменты, применяемые интраоперационно и в послеоперационном периоде были одинаковыми, как и условия эвтаназии, сроки от момента наступления смерти до взятия материала. Препараты окрашивались гематоксилин–флоксином. Обработка полученных результатов осуществлялась по общепринятым методам вариационной статистики».

2.2. Характеристика методов экспериментального исследования

В ходе экспериментальных исследований исследовали влияние низких температур на нормальную и патологически измененную ткань поджелудочной железы, определяли оптимальный температурно–временной режим локального криовоздействия при экспериментальном панкреонекрозе, изучали термодинамические изменения при локальном криовоздействии, морфологические изменения в поджелудочной железе и окружающих органах при локальном криовоздействии на поджелудочную железу. Исследовали различные параметры, как и в работе Александрова В.В., 2013 [7, 8]: «... температурно – временной режим криоаппликации, время замораживания и оттаивания ткани, размер замороженного участка, количество криоэкспозиций; прослежены макроскопические и микроскопические изменения участков криоаппликаций ...» поджелудочной железы в динамике.

Аналогично принципам, изложенным Александровым В.В., 2013 [6, 7, 8]: «... В сериях экспериментов оценивали течение раннего послеоперационного периода по уровню сознания животного, двигательной активности, аппетиту, наличию кровотечения из послеоперационной раны и определяли эффективность локального криовоздействия, также после выведения животного из эксперимента оценивали состояние и изменения в брюшной полости:

1. поджелудочную железу (цвет паренхимы, размер, плотность, наличие некроза и нагноения в области криоаппликации);
2. парапанкреатические органы и ткани;
3. признаки интраабдоминального кровотечения;

4. признаки перитонита, количество, характер и преимущественную локализацию экссудата;

5. наличие, выраженность, преимущественную локализацию спаечного процесса, реакцию брюшины и прилежающих органов (тонкий, толстый кишечник, большой сальник, желудок). Оценка выраженности спаечного процесса брюшной полости проводилась по методике Левчика Е.Ю. (1996), Блинникова О.И. и др. (1993). Под слабой степенью выраженности спаечного процесса (+) понималось вовлечение в него поджелудочной железы с образованием спаек с большим сальником, процесс при этом локализован в пределах одной анатомической области; при умеренно выраженном спаечном процессе (++) помимо большого сальника вовлекались желудок, петли тонкой или толстой кишки, спайки занимали какой-либо один этаж брюшной полости; при сильно выраженном спаечном процессе (+++) он распространялся на два и более этажа брюшной полости с вовлечением в обязательном порядке поджелудочной железы, сальника, желудка, петель тонкой и толстой кишки;

6. выраженность рубцовых изменений на поверхности поджелудочной железы;

7. наличие или отсутствие патологических образований в брюшной полости, в исследуемом органе (кисты, абсцессы, гематомы).

Экспериментальные и морфологические исследования проводили на базе кафедр гистологии, эмбриологии, цитологии (заведующий кафедрой Загребин Валерий Леонидович, кандидат медицинских наук, доцент); патофизиологии, клинической патофизиологии (заведующий кафедрой Рогова Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор) и патологической анатомии (заведующий кафедрой Смирнов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России».

Как уже было описано Александровым В.В., 2013 [7]: «...биоптаты поджелудочной железы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 72 часов. Критерием достаточной фиксации кусочков являлись

равномерное уплотнение объекта и одинаковый вид его как с поверхности, так и на контрольном срезе. Обезвоживание кусочков проводилось путем пропускания их в спиртах возрастающей крепости, начиная с 50° и заканчивая абсолютным спиртом. В последующем кусочки заливались в парафин (всего было изготовлено 75 парафиновых блоков) и срезались на санном микротоме, при этом толщина срезов колебалась от 5 до 7 мкм. Окрашивались приготовленные препараты гематоксилин–флоксином, исследовались морфологические изменения (состояние, форма и размеры ядра, цитоплазмы, клеточная инфильтрация), выраженность воспалительных, некротических, регенераторных и склеротических процессов. Микроскопию осуществляли в проходящем свете с помощью бинокулярного микроскопа *BRESSER Biorit TP* 40–400х.

На каждый препарат составлялся протокол, где были представлены визуальная характеристика зоны крионекроза, охлаждения и гипотермии, количественные параметры клеточного состава по конкретным срокам наблюдения. Выполняли микрофотографии по каждой серии опыта и каждому сроку.

В гистологических срезах при помощи окулярной измерительной сетки по Г. Г. Автандилову для цитогистостереометрических исследований [5] оценивали объемную долю лимфоцитов при увеличении микроскопа – 200. Окулярная измерительная сетка представляет собой один большой квадрат и четыре маленьких квадрата, в каждом из которых равномерно расположены 25 точек (рис. 3).

Учитывалось количество точек окулярной сетки, случайно совпавших с лимфоцитами [5]. Для получения более точных данных измерялось 40 квадратов (1000 точек), тогда общая учтенная площадь препарата соответствует 1000 точкам (25×40), а части, приходящиеся на лимфоциты – числу посчитанных для нее точек [5]. Вычисляли отношение точек, попавших на лимфоциты, к общему числу точек тестовой системы, что есть объемная доля лимфоцитов [5]».

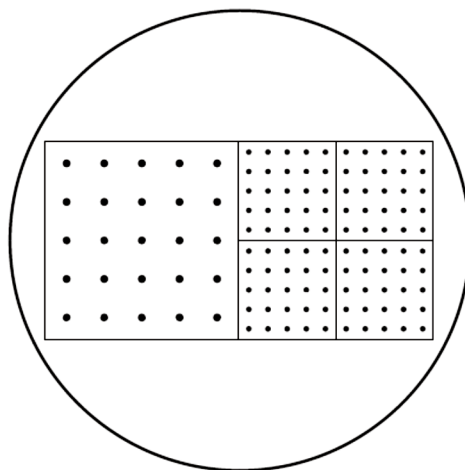


Рис. 3. Окулярная измерительная сетка

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics (Version 17) («SPSS Inc», США). Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась критерием Шапиро–Вилка. При нормальном распределении попарное сравнение зависимых и независимых выборок осуществлялось с использованием t–критерия Стьюдента после предварительного дисперсионного анализа на однородность групп. При несоответствии выборок нормальному закону распределения для попарного их сравнения применялись непараметрические критерии. Для изучения корреляции использовали χ^2 – критерий Пирсона. Достоверными считались результаты при вероятности безошибочного прогноза $p < 0,05$ или степени вероятности безошибочного прогноза $P > 95\%$.

2.3. Характеристика локального криовоздействия

Оценивали патоморфологические изменения поджелудочной железы, окружающих органов и тканей, клинических проявлений в динамике после локального криовоздействия на поджелудочную железу у животных с экспериментальным панкреонекрозом для последующего использования метода в клинической практике.

Жидкий азот стерильная, является прозрачной жидкостью без цвета и запаха аустерильная жидкость, у которой отсутствует токсичность и возможность воспламенения, характеризующаяся инертностью по отношению к биологическим тканям. Жидкий азот признан исследователями наиболее оптимальным криоагентом [7, 21, 38, 72, 92, 111, 135, 223, 235]. Как указано в работе Александрова В.В., 2013 [7]: «... для кипения жидкого азота при давлении 101,3 кПа необходима температура $-195,75^{\circ}\text{C}$, для замерзания -204°C . В связи с такой низкой точкой кипения хранение жидкого азота осуществляли в сосуде Дьюара, который представляет собой емкость с двойными стенками, пространство между которыми заполнено вакуумом. Испаряется жидкий азот из сосуда Дьюара со скоростью 1,5–14% объема в сутки. При его испарении наблюдается резкое снижение температуры, что объясняется большим поглощением тепла при газообразовании (39 ккал/л)». Учитывая свойства жидкого азота, доступность, простоту хранения и экономическую выгоду, он выбран нами для проведения настоящего экспериментального исследования.

При проведении исследования так же как и в работе, выполненной на кафедре госпитальной хирургии ВолгГМУ Александровым В.В., 2013 [7]: «... был использован криоаппликатор, разработанный совместно НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы при Сибирском физико-техническом институте им. В. Д. Кузнецова, Томским государственным университетом и Тюменским государственным медицинским институтом. Он удобен при операциях на печени, селезенке и поджелудочной железе в условиях эксперимента и обладает:

- простотой и удобностью в использовании, автономностью, небольшими размерами и весом;
- устойчивостью к стерилизации, дезинфекции, коррозии;
- инертностью по отношению к тканям, он практически не прилипает к окружающим тканям при замораживании из-за создания сверхнизкой «азотной» температуры на поверхности объекта».

«... Криогенный аппликатор представляет собой цилиндрический рабочий наконечник в виде стержня из пористого проницаемого никелида титана с коэффициентом пор 30–70% и их средним размером 0,01–0,25 мм, имеет сглаженную торцевую контактную поверхность с коэффициентом шероховатости не менее 2,5. В одном из торцов стержня закреплен держатель из эбонита. Строение рабочего наконечника придает ему функции резервуара хладагента. Сплав из никеля и титана обладает большой теплоемкостью и малой теплоотдачей [7]», – отмечает Александров В.В., 2013, [7] (рис. 4,5).



Рис. 4. Фотография криоаппликаторов из никелида титана и их рабочей части (1 – ручка криоаппликатора; 2 – резервуар для жидкого азота из пористого никелида титана; 3 – наконечник криоаппликатора из никелида титана).

Длина наконечника криоаппликатора, использованного в эксперименте, составила 1,5 см, диаметр – 0,5 см (рис. 5).



Рис. 5. Криоаппликатор из никелида титана.

Технология была описана различными авторами, а так же в наших работах ранее Александровым В.В., 2013 [7] «... подача азота осуществлялась по открытому типу погружением криоаппликатора до ручки в сосуд Дьюара для охлаждения наконечника (пассивный криозонд) до температуры – 195,75°С [7]. Жидкий азот, заполняя поры в стержне криоаппликатора, вытесняет воздух, что создает эффект клубящегося пара [7]. По прекращению выделения пара из сосуда Дьюара (через 10–12 сек) понимали о готовности криоаппликатора к использованию [7]. Наполненный жидким азотом инструмент сохраняет температуру, близкую к кипению жидкого азота, в течение 1,5–2 минут» [7, 11, 38, 69, 108, 143, 150, 207, 213, 234].

Для отработки метода лечения экспериментального панкреонекроза с использованием сверхнизких температур выполнены оперативные вмешательства на 75 экспериментальных животных. Подробное распределение экспериментальных животных по группам и подгруппам мы приведем в главе 3, что связано с динамическим распределением животных и облегчением восприятия информации читателем.

Модель панкреонекроза воспроизводили стандартизованно, как описано в наших работах Александровым В.В., 2013 [7] ранее: «... После наступления наркотического сна (тиопентал – натрия 50 мг/кг внутривенно) животное фиксировали на специальном постаменте, выбривали операционное поле и обрабатывали его двукратно 1% раствором йодопирона [7]. После этого операционное поле изолировали стерильными салфетками и повторно обрабатывалось 1% раствором йодопирона [7]. Производили срединную лапаротомию, в операционную рану выводили ткань поджелудочной железы, оставшаяся брюшная полость изолировалась марлевыми салфетками, вводили в паренхиму поджелудочной железы 0,1 мл желчи. На 2 сутки выполнялась релапаротомия. У 30 животных к участку сформировавшегося некроза поджелудочной железы прикладывали наконечник криоаппликатора после охлаждения его в жидком азоте, под прямым углом к плоскости паренхимы поджелудочной железы для равномерного охлаждения всей раны и на всю

глубину, с различной экспозицией. После прекращения криоэкспозиции аппликатор убирали, зона промораживания медленно оттаивала в результате контакта с внешней средой без ускорения процесса оттаивания [7]. После оттаивания зоны криоаппликации осушали брюшную полость, проверяли окончательность гемостаза (контроль в течении 15 минут) и наличие инородных тел, производили обработку краёв раны 1% раствором йодопирона, и ушивали брюшную стенку наглухо узловыми швами [7]. После наложения швов рану обрабатывали 1% раствором бриллиантового зеленого [7]. Средняя продолжительность операций составила 20–25 минут. С начала 2–х суток оперированные животные получали воду, а с 3–х суток переводили на обычный рацион [7]».

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ МАКРОСКОПИЧЕСКИХ И МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ГРУППАХ ЖИВОТНЫХ

Развитие хирургии несомненно связано с созданием и использованием новейших технологий, методов и подходов к лечению различных заболеваний. С целью улучшения результатов лечения панкреонекроза ведется поиск более совершенного способа, влияющего на патогенетическое звено в лечении данной патологии.

Криохирургии поджелудочной железы посвящены многочисленные труды и исследования, в ходе которых доказана эффективность данного метода в лечение панкреонекроза у экспериментальных животных. Но в месте с тем существуют и разногласия, касающиеся данного способа. В первую очередь это связано с неотработанностью метода криовоздействия и несовершенством криохирургической аппаратуры.

Улучшение и совершенствование уже существующих методов в лечение панкреонекроза и выбор тактики лечения при данной патологии остаются актуальными и в настоящее время, в виду сохраняющейся высокой летальности больных.

3.1. Результаты макроскопического и микроскопического исследования в группе экспериментальных животных с экспериментальным панкрео- некрозом после локального криовоздействия

Со второй половины XIX века криохирургия стала интенсивно развиваться, в качестве хладоагентов стали использовать жидкий азот, углекислый газ, фреон, закись азота, аргон и др. [6, 7, 8]. Начиная с 1970–х гг. неоценимый вклад в развитие и становление криохирургии паренхиматозных органов внесли профессор Б. И. Альперович со своими учениками и коллегами [6, 7,

8, 9, 10, 11]. Важными разработками их коллектива явились криоультразвуковой и криовиброскальпель [6, 7, 8, 9, 10, 11].

Мы применяли автономный криогенный аппликатор из никелида титана [6, 7, 8, 147]. В зависимости от количества криоаппликаций и времени криовоздействия все экспериментальные животные и были изначально разделены на 3 подгруппы, в каждой из которых выполнялось моделирование панкреонекроза указанным выше способом. Затем, на 2 сутки им выполнялась релапаротомия, и проводилась криоаппликация на поджелудочную железу (рис. 6).

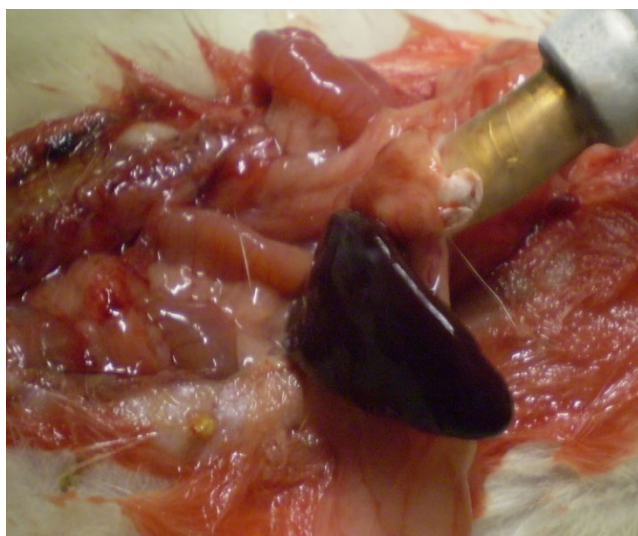


Рис. 6. Криоаппликация поджелудочной железы.

В таблице 1 представлено изначально запланированное распределение животных по подгруппам в зависимости от количества криоаппликаций.

Таблица 1

Изначально планируемое распределение экспериментальных животных основной группы по подгруппам

Экспериментальные подгруппы животных основной группы			
№ подгруппы	1	2	3
Количество аппликаций / суммарное время аппликации	1 аппликация / 1– 2 секунды	2 аппликации / 3–4 секунды	3 аппликации / 5–6 секунд
Количество Животных (n = 30)	10 крыс	10 крыс	10 крыс

В первую подгруппу входили животные, которым выполнялась 1 аппликация путем прикладывания наконечника криоаппликатора к поджелудочной железе, предварительно охладив его в жидком азоте до нужной температуры. Во вторую и третью подгруппы входили животные с числом криоаппликаций 2 и 3 соответственно. Были и такие животные, у которых во время криоаппликации происходило примерзание наконечника и, следовательно, время аппликации возрастало. Эти крысы вошли в четвертую подгруппу экспериментальных животных. Две крысы погибли после первой операции. Они вошли в 5 подгруппу (табл. 2).

Таблица 2

Итоговое распределение экспериментальных животных основной группы после криовоздействия

Подгруппы экспериментальных животных	Количество экспериментальных животных
1 подгруппа	8
2 подгруппа	9
3 подгруппа	7
4 подгруппа	4
5 подгруппа	2
Всего	30

Продолжительность одной криоаппликации составляла 1 – 2 секунды.

Контроль за увеличением зоны промораживания осуществляли визуально (она проявлялась образованием ледяной корки) (рис. 7) [6, 7, 8, 147]. После криовоздействия на паренхиме поджелудочной железы образовывалось ледяное пятно кратерообразной формы, которое соответствовало размерам наконечника аппликатора. Затем в течение 15–30 секунд происходило оттаивание замороженного участка. Период оттаивания считался завершенным, когда с поверхности органа исчезала ледяная корка [147].

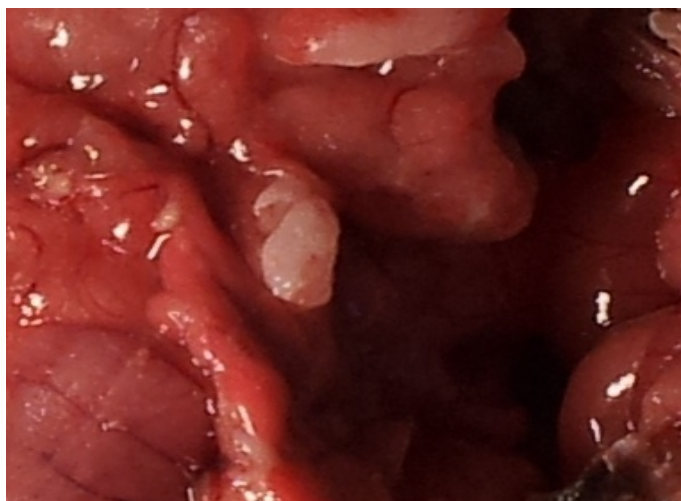


Рис. 7. Ледяное пятно после локального криовоздействия.

После исчезновения ледяного пятна участок, подвергшийся замораживанию, приобретал темно-вишневую окраску с четкими границами (рис. 8) [147].

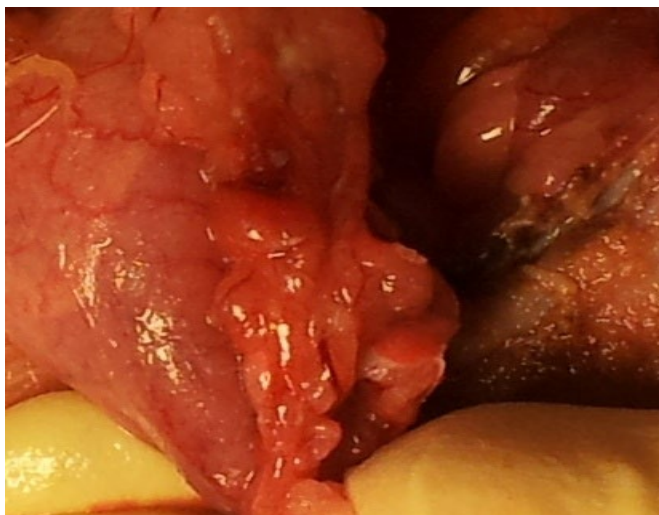


Рис. 8. Участок поджелудочной железы после оттаивания.

Зона оттаивания была умеренно набухшей и напряженной, что говорило о стазе крови и отеке тканей [147].

На релапаротомии через 3 суток очаг криоаппликации был вишневого цвета. Отек и напряжение паренхимы органа исчезали, граница зоны криовоздействия четко дифференцировалась [147]. На 5 сутки участок криовоздействия становился более плотным, границы становились размытыми. На 10 сутки в месте локального криовоздействия появлялся нежный рубец бледно-

серого цвета [147]. На релапаротомиях учитывалось наличие выпота в брюшной полости, крови, оценивалась выраженность спаечного процесса в брюшной полости. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Послеоперационные осложнения в группе экспериментальных животных после моделирования экспериментального панкреонекроза

Осложнения	Количество экспериментальных животных
Внутрибрюшное кровотечение	0
Перитонит	20
Наличие спаек (кол-во животных и выраженность спаечного процесса)	8 (1-я подгр) + 20 ++
Абсцессы	5 (1-я подгр)
Гематомы	6 (1-я подгр)
Несостоятельность швов послеоперационной раны	0
Наличие бляшек стеатонекроза	30

На 2 сутки у всех 45 животных с экспериментальным панкреонекрозом (30 с основной группы и 15 с контрольной) отмечалось наличие серозно-геморрагического выпота в брюшной полости, парез кишечника, париетальная и висцеральная брюшина была тусклая с множественными мелкими очагами стеатонекроза. Отмечался умеренный спаечный процесс между поджелудочной железой и салъником (рис. 9).

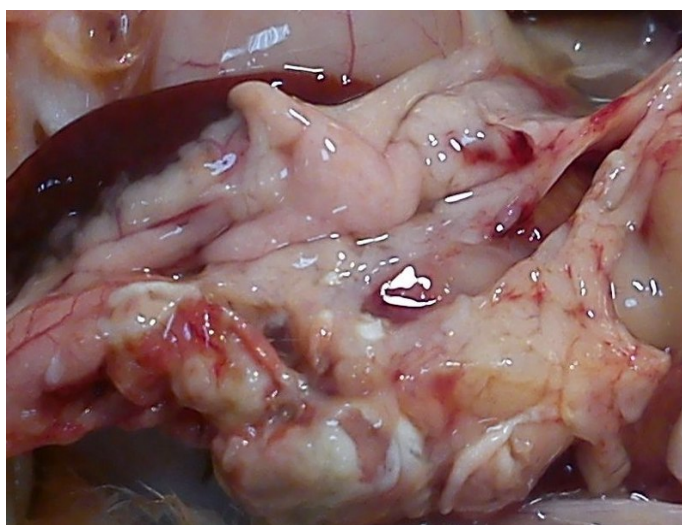


Рис. 9. Макроскопическая картина экспериментального панкреонекроза.

При разделении спаек на паренхиме поджелудочной железы в месте введения желчи отмечался воспалительный инфильтрат с участками некроза 0,1–0,2 см. (рис. 10). Печень была обычных размеров темно-вишневого цвета, поверхность ее гладкая, край заострен. Селезенка была обычных размеров либо умеренно увеличена в размерах, темно-вишневого цвета.

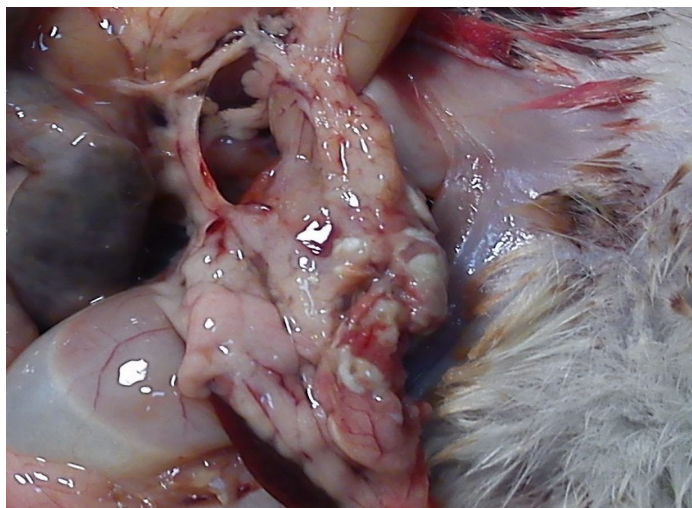


Рис. 10. Макроскопическая картина экспериментального панкреонекроза.

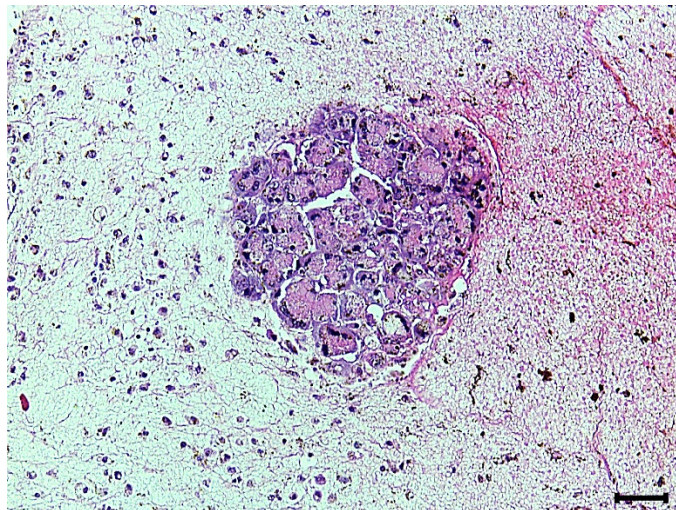


Рис. 11. Поджелудочная железа подопытной крысы 1-й подгруппы через 3 суток после криоаппликации. Панлобулярный некроптоз. В центре островок паренхиматозных клеток, находящихся на различных стадиях клеточной гибели. Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 50 мкм.

При патоморфологическом исследовании препаратов поджелудочной железы у подопытных животных 1-й подгруппы через 3 суток после криоаппликации было отмечено наличие крупных очагов асептического некроптоза

в паренхиме органа. Степень деструкции ткани была значительной и составляла не менее 50% от площади гистологического среза поджелудочной железы. В толще детрита располагались отдельные островки паренхиматозных клеток экзокринной части органа, находящиеся на различных этапах некроптоза (рис. 11).

Выраженные изменения регистрировали и в сосудах поджелудочной железы в виде деструкции клеточных элементов стенки (рис. 12)

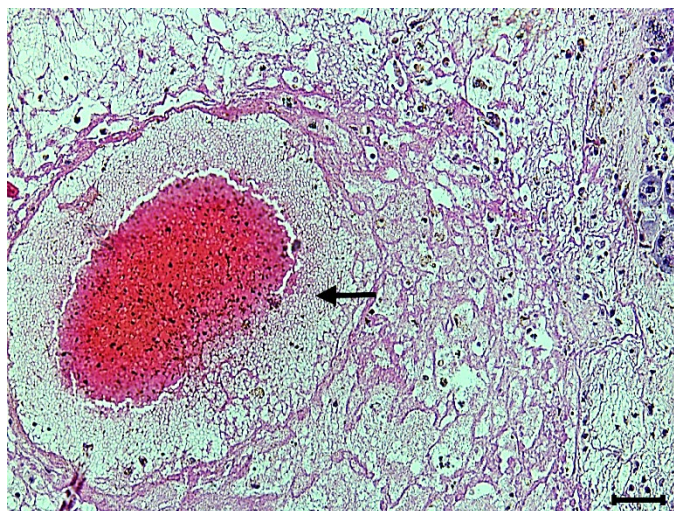


Рис. 12. Поджелудочная железа крысы 1-й подгруппы через 3 суток после криоаппликации. Некроптоз стенки сосуда (показано стрелкой) в окружении деструктивно-измененных элементов железы. Окраска гематоксилин-флоксином. Scalebar 50 мкм.

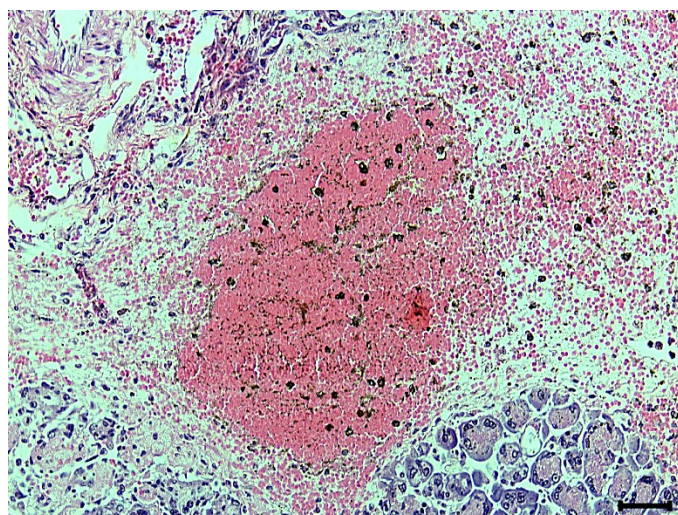


Рис. 13. Поджелудочная железа крысы 1-й подгруппы через 3 суток после криоаппликации. Деструктивные кровоизлияния в паренхиме железы на фоне выраженного отёка её стромы. Окраска гематоксилин-флоксином. Scalebar 100 мкм.

В зонах некроптоза формировались диффузно–очаговые геморрагии (рис. 13). Также отмечали геморрагическое пропитывание некротизированной ткани и массивный гемолиз эритроцитов.

В паренхиме органа вне зон деструкции также отмечали изменения: разобщение ацинарных клеток, отек стромы. Островки Лангерганса, обнаруженные в сохранившейся паренхиме органа, были средней величины с морфологическими признаками некротической гибели (рис. 14).

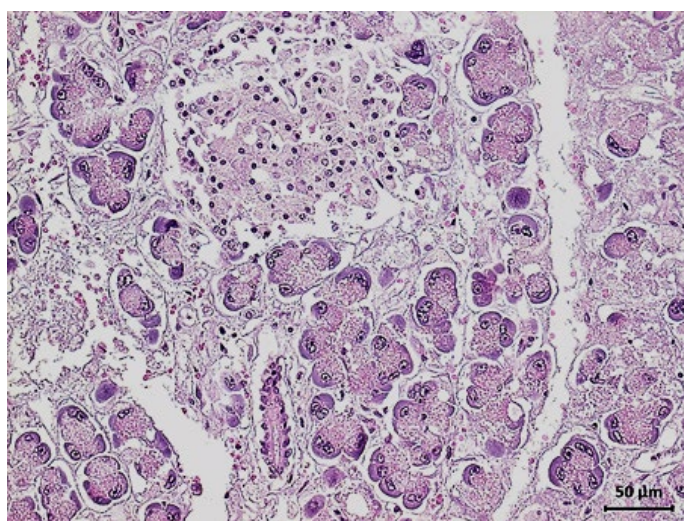


Рис. 14. Поджелудочная железа подопытной крысы 1–й подгруппы через 5 суток после криоаппликации. Островок Лангерганса с явлениями некроза. Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 50 мкм.

В ткани печени крыс через 3 суток после криоаппликации отмечали вакуолизацию цитоплазмы гепатоцитов с сохранением гистоархитектоники печеночных долек. Также констатировали наличие умеренно и слабо выраженного лобулярного некроза (рис. 15), что соответствует степени активности A1 по шкале METAVIR.

Фиксированные макрофаги (купферовские клетки) содержали большое количество гемосидерина (рис. 16).

При этом воспалительные инфильтраты в паренхиме органа обнаружены не были. Изучение ткани печени подопытных животных в последующие сроки эксперимента не выявило патологических изменений в микроскопическом строении органа.

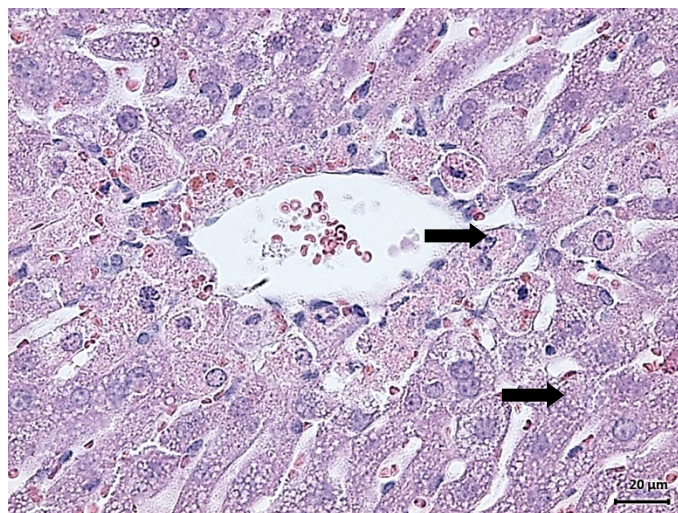


Рис. 15. Печень крысы 1-й подгруппы через 3 суток после криоаппликации. Вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов. Лобулярный некроз гепатоцитов (указано стрелками). Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 20 мкм.

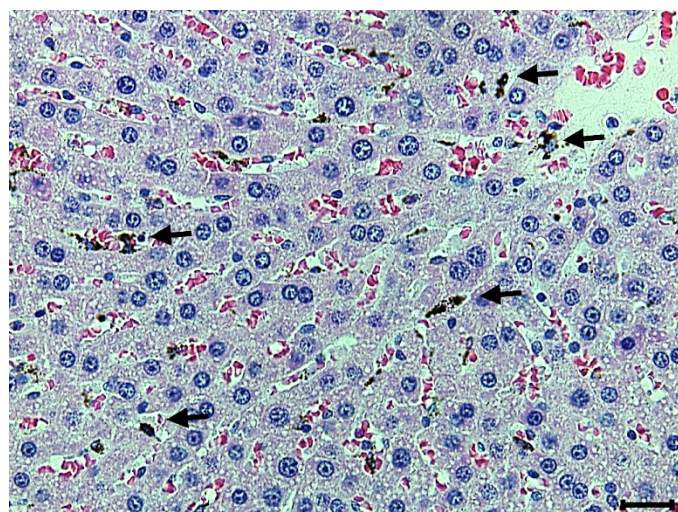


Рис. 16. Печень крысы 1-й подгруппы через 5 суток после криоаппликации. Фиксированные макрофаги, нагруженные гемосидерином (указаны стрелкой). Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 20 мкм.

Патоморфологическое изучение селезенки лабораторных животных показало, что панкреонекроз оказывал на влияния на морфофункциональные характеристики органа: количество и размеры фолликулов белой пульпы соответствовали норме, красная пульпа умеренно полнокровна. В то же время в паренхиме селезенки обнаруживали единичные клетки, которые по морфологическим признакам находились в состоянии некроптоза (рис. 17). А также значительное количество макрофагов, нагруженных гемосидерином, количество которых постепенно снижалось к концу эксперимента.

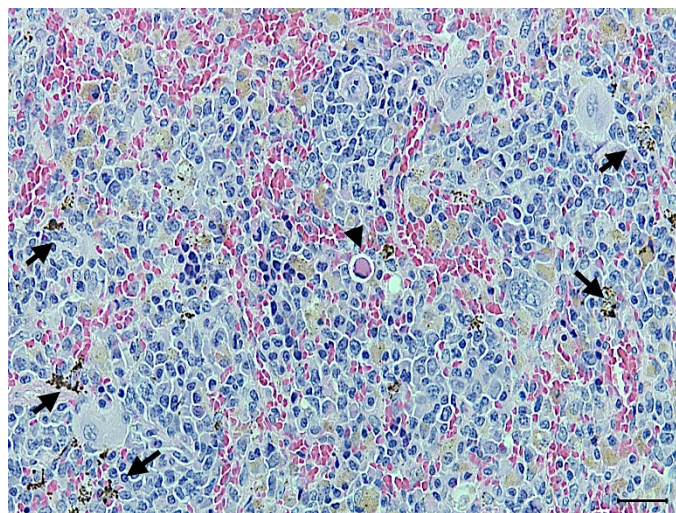


Рис. 17. Селезенка крысы 1-й подгруппы через 5 суток после криоаппликации. Некротизированная клетка и накопление гемосидерина в белой пульпе (показано стрелками). Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 100 мкм.

Группа экспериментальных животных из первой подгруппы после локального криовоздействия на поджелудочную железу в течение 1–2 секунд погибала на 3–5 сутки после релапаротомии. При патоморфологическом исследовании поджелудочной железы подопытных животных в динамике отмечено, что через 3–5 суток, помимо вышеописанных признаков поражения органа, отмечали признаки диффузного слабо–умеренного продуктивного воспаления (рис. 18).

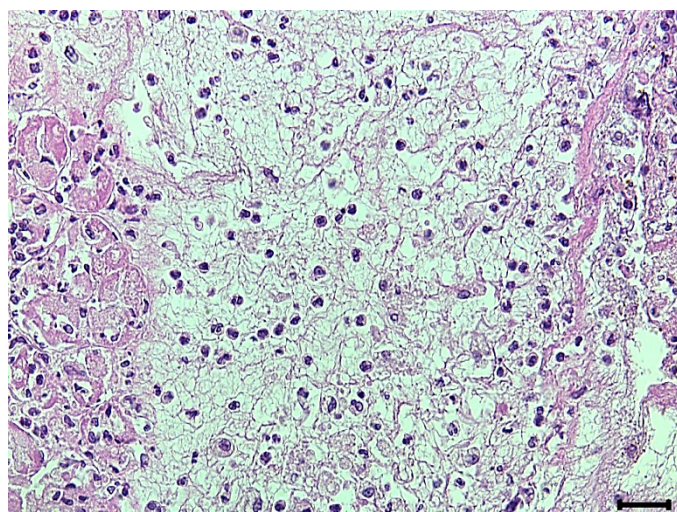


Рис. 18. Поджелудочная железа подопытной крысы 1-й подгруппы через 5 суток после локального криовоздействия на поджелудочную железу в течение 1–2 секунд. Диффузная лейкоцитарная инфильтрация очагов некроза. Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 100 мкм

Животные 2 и 3 подгрупп на 2–3 сутки после криоаппликации передвигались по клетке, самостоятельно принимали пищу и воду. Послеоперационная рана без воспаления. Во время секции животных из 2 и 3 подгрупп на 3 сутки после криовоздействия макроскопически выпота в брюшной полости или не было, либо было незначительное количество серозного характера. В месте криоаппликации сохранялся небольшой отек ткани поджелудочной железы. К месту криовоздействия подпаяны сальник и петли тонкой кишки.

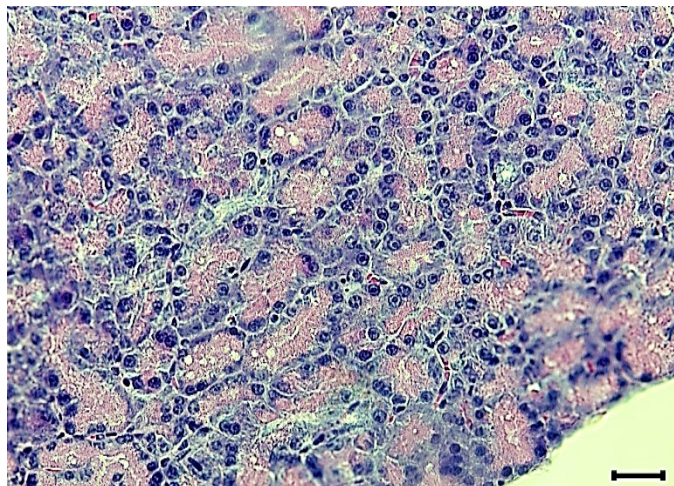


Рис. 19. Поджелудочная железа крысы 3-й подгруппы через 3 суток после криоаппликации. Вакуолизация клеток ацинуса. Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 20 мкм.

Патоморфологическое исследование поджелудочной железы через 3 суток после криовоздействия выявило изменения строения паренхимы.

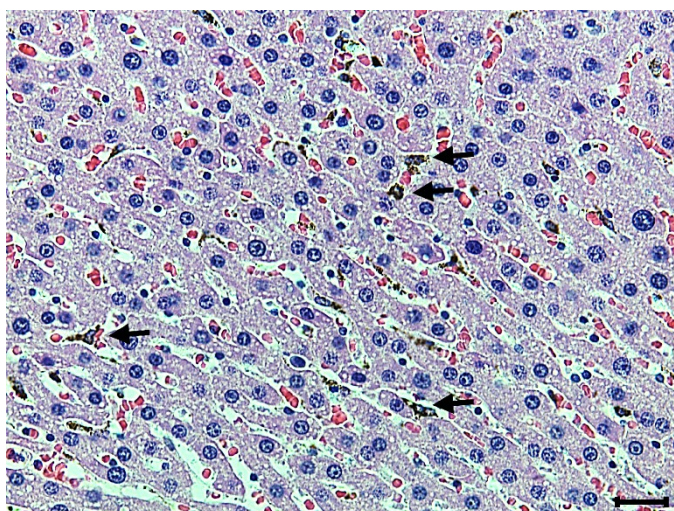


Рис. 20. Печень крысы 2-й подгруппы через 3 суток после криоаппликации. Фиксированные макрофаги, нагруженные гемосидерином (указаны стрелкой). Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 20 мкм.

В экзокринной части поджелудочной железы отмечали незначительную вакуолизацию клеток ацинусов (рис. 19). При микроскопическом исследовании ткани печени отмечали наличие умеренного количества купферовских клеток, содержащих гранулы гемосидерина (рис. 20).

Аналогичная картина наблюдалась в белой пульпе селезенки, где также отмечали накопление гемосидерина (рис. 21).

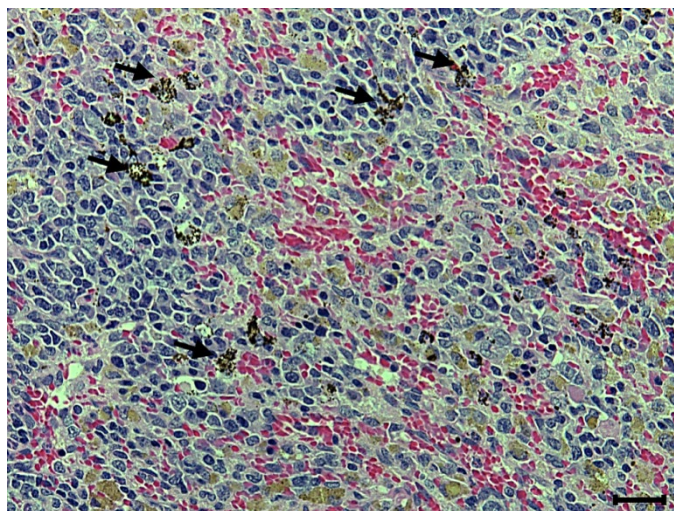


Рис. 21. Селезенка крысы 3-й подгруппы через 3 суток после криоаппликации. Накопление гемосидерина в белой пульпе селезенки (указано стрелкой). Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 20 мкм.

В последующие сроки эксперимента отличий в гистологическом строении печени и селезенки подопытных животных по сравнению с контрольными обнаружено не было.

На 5 сутки в зоне охлаждения микроскопически определялось образование рыхлой соединительной ткани. На границе локального криовоздействия отмечалось присутствие лимфоцитов, макрофагов, а выраженность инфильтрации лейкоцитами после криовоздействия на границе повреждения была меньше [147]. В просвете сосудов выявлены форменные элементы крови. Отмечаются коллагеновые волокна, что свидетельствует об образовании рыхлой соединительной ткани в зоне криовоздействия (рис. 22).

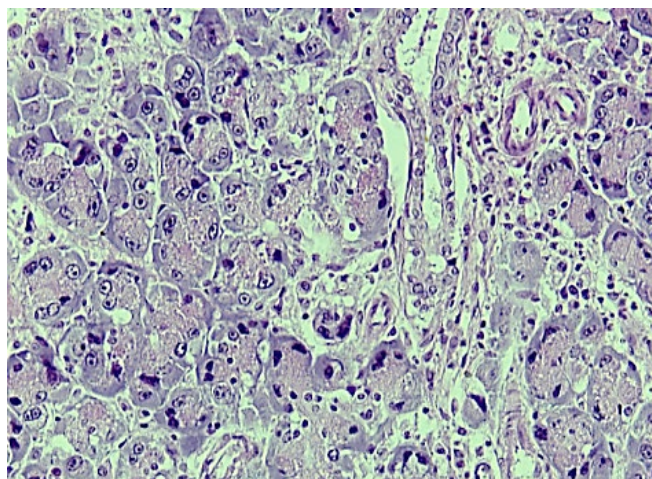


Рис. 22. Поджелудочная железа подопытной крысы 2-й подгруппы через 5 суток после криоаппликации. Образование соединительной ткани в месте криовоздействия. Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 100 мкм

К 10 суткам макроскопически границы криовоздействия становятся размытыми. Микроскопически воспалительная инфильтрация сохранялась и была достаточно выражена. Ее состав был представлен лимфоцитами, фибробластами, гистиоцитами. В междольковой строме сохранялось геморрагическое пропитывание некротических участков. Формировался первичный соединительнотканый рубец, который состоял из более грубых коллагеновых волокон. Так же на границе отмечалась регенерация экзокринной части поджелудочной железы. Цитоплазма в клетках была больших объемов, а ядра в клетках были смещены к периферии.

* * *

Таким образом, локальное криовоздействие на поджелудочную железу при экспериментальном панкреонекрозе было выполнено у 28 крыс (93,3%), изначально разделенных на три подгруппы. Каждая подгруппа отличалась временем экспозиции. В первую подгруппу вошло 8 крыс (26,6%), во вторую 9 крыс (30,1%), в третью 7 крыс (23,3%). В четвертую подгруппу вошли 4 крысы (13,3%), у которых время криовоздействия было превышено ввиду прилипания наконечника криоаппликатора (рис. 23).

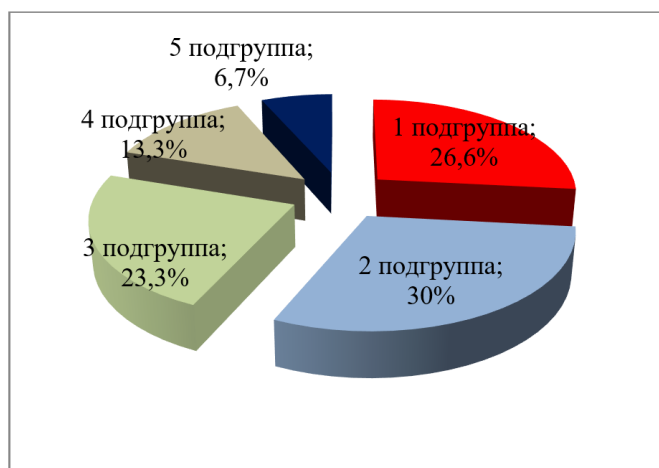


Рис. 23. Распределение экспериментальных животных в группе локального криовоздействия при панкреонекрозе по подгруппам.

Погибло в основной группе 2 животных (6,7%) после первой операции (5 подгруппа, без криовоздействия) и 8 животных из 1 подгруппы на 3–5 сутки после криовоздействия (5 и 3 животных соответственно). Летальный исход всех животных 1 подгруппы был связан с прогрессированием панкреонекроза и недостаточным лечебным действием однократной криоаппликации длительностью 1–2 сек.

Данный метод лечения панкреонекроза при помощи сверхнизких температур в соответствующем температурно–временном режиме способствует регенерации панкреатических ацинусов в зоне криоаппликации и не повреждает скопления гормон–продуцирующих (эндокринных) клеток. В результате криовоздействия на поджелудочную железу активируются ее регенераторные способности, при этом перифокальная реакция со стороны окружающих органов и тканей минимальна.

3.2. Результаты макроскопического и микроскопического исследования в контрольной группе экспериментальных животных

В контрольной группе животные были разделены на 2 подгруппы (рис. 24).

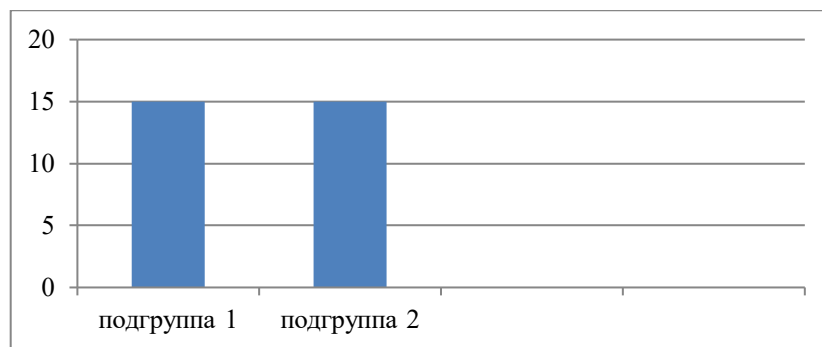


Рис. 24. Распределение животных на подгруппы в контрольной группе.

В 1–ую подгруппу входили крысы, которым экспериментальный панкреонекроз не выполнялся, а выполнялась только лапаротомия и мобилизация поджелудочной железы. Затем поджелудочная железа погружалась в брюшную полость, и послеоперационная рана ушивалась наглухо. Во 2–ую подгруппу вошли животные, у которых модель экспериментального панкреонекроза была такой же, как и в основной группе, путем введения в ткань поджелудочной железы гетерогенной желчи в объеме 0,1 мл. В контрольной группе, состоящих из 30 животных, криоаппликация не проводилась.

В ходе экспериментального исследования было выявлено, что в первой подгруппе животных, у которых не производилось моделирование панкреонекроза, выжили все 15 крыс (100%).

Эти животные достаточно легко перенесли операцию. На 2–3 сутки передвигались по клетке, самостоятельно принимали пищу и воду. Послеоперационная рана была без воспаления. Отека, гиперемии не было. Швы были состоятельными. При релапаротомии на 3, 5, 10 сутки оценивали наличие внутрибрюшного кровотечения, перитонита, выраженность спаечного процесса [147]. Ни у одного из животных не наблюдался гемоперитонеум (табл. 4). У 8 (53,3%) животных наблюдалось наличие незначительного количества серозного выпота в объеме не более 0,1 мл. У всех животных отмечался спаечный процесс между париетальной брюшиной с тонкой кишкой и сальником.

Послеоперационные осложнения в контрольной группе
экспериментальных животных

Осложнение	Количество экспериментальных животных
Внутрибрюшное кровотечение	0
Перитонит	8 (2 подгр)
Наличие спаек (количество животных, подгруппа, степень выраженности)	15 (1-я подгр) ++ 15 (2-я подгр) +++
Абсцессы	11 (2-я подгр)
Гематомы	2 (2-я подгр)
Несостоятельность швов послеоперационной раны	0
Наличие бляшек стеатонекроза	15 (2 подгр)

Животных из этой подгруппы не выводились из эксперимента из гуманных соображений.

Во второй подгруппе животных, у которых моделировался панкреонекроз, наблюдалась иная картина. Все животные погибли на 2–5–е сутки.

Макроскопически на секции при исследовании погибших животных второй подгруппы обнаруживали ферментативный перитонит с геморрагическим выпотом, вздутие кишечника, тусклость брюшины, выраженный отек поджелудочной железы с признаками геморрагического панкреонекроза [147]. В брюшной полости экспериментальных животных был выраженный спаечный процесс, в который входили поджелудочная железа, тонкий кишечник, желудок, сальник, у 11 животных обнаружены интраабдоминальные абсцессы.

При патоморфологическом исследовании препаратов поджелудочной железы у подопытных животных 2-й подгруппы через 3 суток было отмечено наличие крупных очагов асептического некроптоза в паренхиме органа. Степень деструкции ткани была значительной и составляла не менее 50% от площади гистологического среза поджелудочной железы. В толще детрита располагались отдельные островки паренхиматозных клеток экзокринной части органа, находящиеся на различных этапах некроптоза (рис. 25).

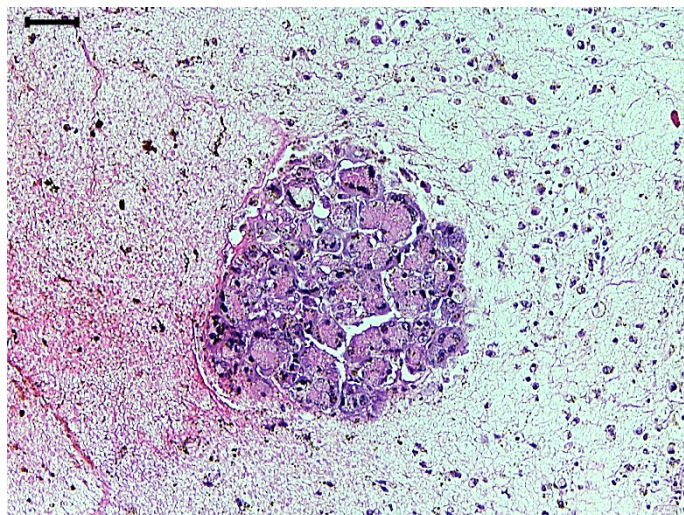


Рис. 25. Поджелудочная железа подопытной крысы 2-й подгруппы через 3 суток после моделирования панкреонекроза. Панлобулярный некроптоз. В центре островок паренхиматозных клеток, находящихся на различных стадиях клеточной гибели. Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 50 мкм.

Все животные, которым выполнялось моделирование экспериментального панкреонекроза, погибли (100%). На вторые сутки погибло 5 животных (33,3%), на 3 сутки погибло 8 животных (53,3%). На четвертые и пятые сутки погибло по одной крысе, что составило по 6,7% (рис. 26).

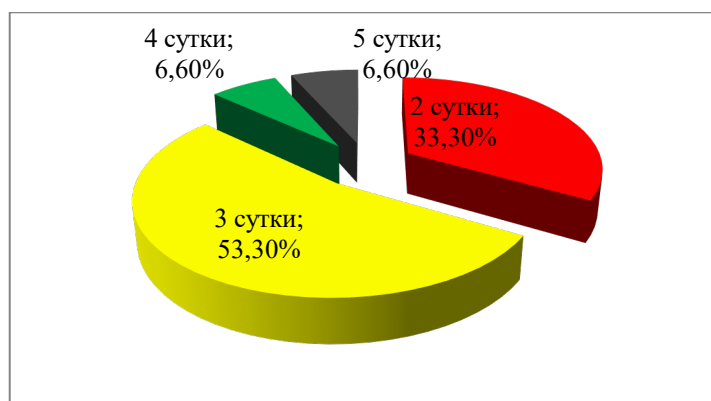


Рис. 26. Распределение животных по времени наступления летального исхода в контрольной группе второй подгруппе, которым было выполнено моделирование экспериментального панкреонекроза.

Анализ полученных данных показал, что экспериментальный панкреонекроз сопровождается во всех случаях развитием осложнений, и при отсутствии своевременного адекватного лечения приводит к 100% летальности.

3.3. Результаты макроскопического и микроскопического исследования в группе экспериментальных животных после локального криовоздействия на неизмененную поджелудочную железу

Животным третьей экспериментальной группы была выполнена криоаппликация на интактную поджелудочную железу. Животные были разделены на 4 подгруппы, как и в основной группе. Время экспозиции составило 1–2 секунды, 3–4 секунды, 5–6 секунд и 60 секунд соответственно (табл. 5).

Таблица 5

Распределение животных в третьей экспериментальной группе

Количество животных и время экспозиции в подгруппах		
№ подгруппы	количество крыс (n = 15)	время экспозиции
1 подгруппа	4	1–2 секунды
2 подгруппа	4	3–4 секунды
3 подгруппа	4	5–6 секунд
4 подгруппа	3	60 секунд

Животные этой группы на 2–3 сутки после криоаппликации передвигались по клетке, самостоятельно принимали пищу и воду. Послеоперационная рана без воспаления, отека, гиперемии не было. Швы состоятельными. Во время секции животных из 2 и 3 подгруппы на 3 сутки после криовоздействия выявлено, что выпота в брюшной полости не было, либо было незначительное количество серозного характера у 5 животных (табл. 6).

Таблица 6

Послеоперационные осложнения в контрольной группе экспериментальных животных после криовоздействия на интактную поджелудочную железу

Осложнения	Количество экспериментальных животных
Внутрибрюшное кровотечение	0
Перитонит	5
Наличие спаек	15 ++
Абсцессы	0
Гематомы	0
Несостоятельность швов послеоперационной раны	0
Наличие бляшек стеатонекроза	2 (4–я подгр)

В месте криоапликации сохранялся небольшой отек ткани поджелудочной железы. К месту криовоздействия подпаяны сальник и петли тонкой кишки. Погибли 2 животных из 4-й подгруппы.

Микроскопически в месте локального криовоздействия на поджелудочную железу в течение 1 минуты можно было выделить три зоны: 1–зона крионекроза; 2–зона охлаждения; 3–зона гипотермии. В зоне крионекроза изменения ткани поджелудочной железы были выражены более ярко (рис. 27).

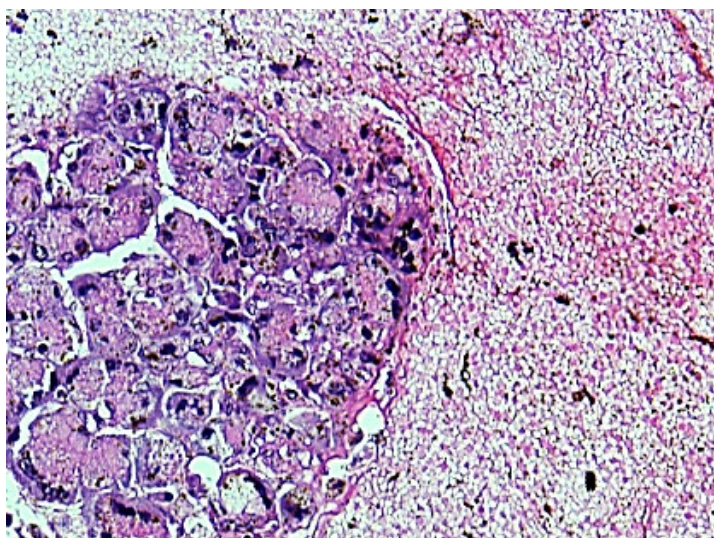


Рис. 27. Поджелудочная железа подопытной крысы 4-й подгруппы через 3 суток после криоапликации. Отчетливо определяется зона крионекроза. Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 50 мкм.

Ацинусы в этой зоне находились в коагуляционном некрозе. Имелись и такие ацинусы, где структура была нарушена полностью. Островки Лангерганса не определялись. В соединительной ткани отмечалось расширение капилляров, а просвет сосудов часто заполнен форменными элементами.

Зона некроза была выражена в большей степени у 4-й подгруппы экспериментальных животных (где погибли 2 животных из 3), чем у 3-й подгруппы. У животных из первой и второй подгруппы зоны некроза не отмечалось. В зоне охлаждения картина складывалась немного иначе. Островки Лангерганса были по-прежнему в состоянии некроза, но в этой зоне опреде-

лялась структура ацинусов. Деструкция ткани и полнокровие стромы были выражены в меньшей степени. В зоне гипотермии полнокровие капилляров выражено в меньшей степени. Полностью сохранена структура и функция ацинусов. Секреторные клетки имели четко выраженные ядра. Островки Лангерганса не повреждены.

На 5-е сутки в месте криоаппликации происходило образование рыхлой соединительной ткани. На границе воздействия отмечалось присутствие лимфоцитов, макрофагов, а выраженность инфильтрации лейкоцитами после криовоздействия на границе повреждения была меньше [147]. В просвете сосудов выявлены форменные элементы крови. Отмечаются коллагеновые волокна, что свидетельствует об образовании рыхлой соединительной ткани в зоне криовоздействия (рис. 28).

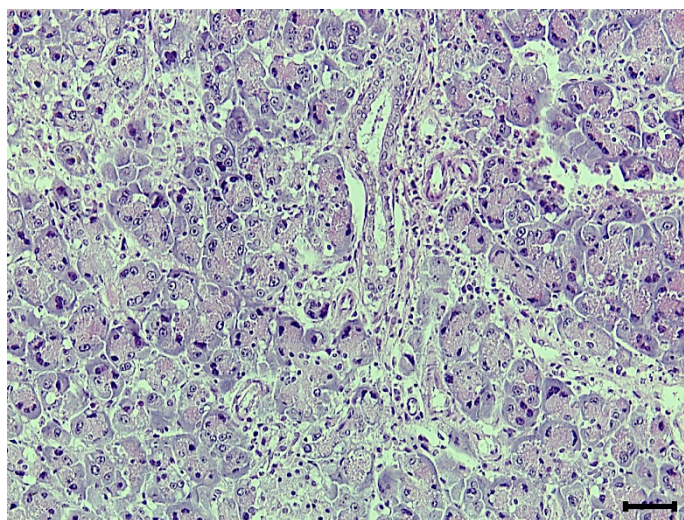


Рис. 28. Поджелудочная железа подопытной крысы 2-й подгруппы через 5 суток после криоаппликации. Появление соединительной ткани в зоне криовоздействия. Окраска гематоксилин–флоксином. Scalebar 100 мкм

К 10 суткам макроскопически границы криовоздействия становятся размытыми. Микроскопически воспалительная инфильтрация сохранялась и была достаточно выражена. Ее состав был представлен лимфоцитами, фибробластами, гистиоцитами. В междольковой строме сохранялось геморрагическое пропитывание некротических участков. Формировался первичный соединительнотканый рубец, который состоял уже из более грубых коллагеновых волокон.

новых волокон. Так же на границе отмечалась регенерация экзокринной части поджелудочной железы. Цитоплазма в клетках была больших объемов, а ядра в клетках были смещены к периферии.

Печень и селезенка при гистологическом исследовании имели обычное гистологическое строение (рис. 29, 30).

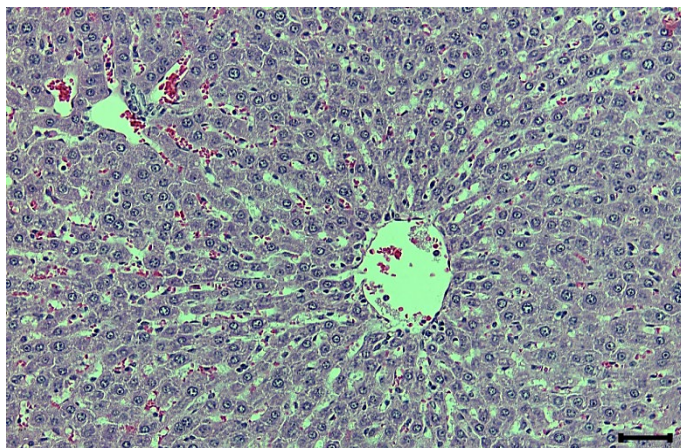


Рис. 29. Печень подопытной крысы 2-й подгруппы через 5 суток после криоаппликации. Обычное гистологическое строение. Окраска гематоксилин-флоксином. Scalebar 100 мкм.

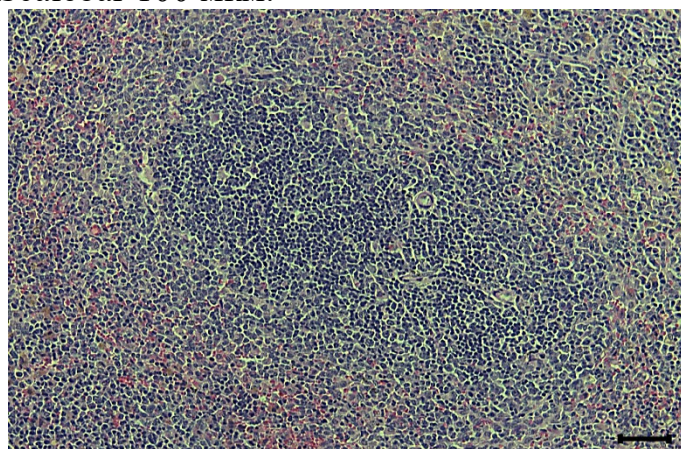


Рис. 30. Селезенка подопытной крысы 2-й подгруппы через 5 суток после криоаппликации. Обычное гистологическое строение. Окраска гематоксилин-флоксином. Scalebar 200 мкм.

* * *

Таким образом, локальное воздействие на поджелудочную железу сверхнизких температур в соответствующем температурно-временном режиме вызывает обратимые изменения со стороны панкреатических ацинусов, не изменяет структуру и кровеносные сосуды, не затрагивает скопления гормон-продуцирующих (эндокринных) клеток. Данный метод, как показано, влияет на патогенетическое звено панкреонекроза, что может положительно отразиться

на результатах лечения заболевания. В 1-й и 2-й подгруппах животных определен оптимальный температурно–временной режим, который позволил избежать некроза ткани поджелудочной железы, что отвечает поставленной задаче.

3.4. Сравнительная характеристика результатов исследования в группах экспериментальных животных.

Статистическая обработка полученных данных

Распределение экспериментальных животных, принимавших участие в эксперименте представлено в таблице 7.

Таблица 7

Распределение экспериментальных животных по группам методов лечения

Группы животных	Контрольная группа животных, которым не выполнялась криоаппликация	30	Животные, которым выполнялась только лапаротомия и мобилизация ПЖ.	15
			Животные, которым выполнялось моделирование экспериментального панкреонекроза.	15
	Основная группа животных, которым выполнено моделирование экспериментального панкреонекроза с последующей криоаппликацией	30	Животные, которым выполнялась криоаппликация с продолжительностью 1–2 сек.	8
			Животные, которым выполнялась криоаппликация с продолжительностью 3–4 сек.	9
			Животные, которым выполнялась криоаппликация с продолжительностью 5–6 сек.	7
			Животные, которым выполнялась криоаппликация с продолжительностью более 5–6 сек.	4
			Животные, которые погибли после первой операции до криовоздействия.	2
Группы животных	Третья экспериментальная группа животных после локального криовоздействия на неизмененную поджелудочную железу	15	Животные, которым выполнялась криоаппликация с продолжительностью 1–2 сек.	4
			Животные, которым выполнялась криоаппликация с продолжительностью 3–4 сек.	4
			Животные, которым выполнялась криоаппликация с продолжительностью 5–6 сек.	4
			Животные, которым выполнялась криоаппликация с продолжительностью 60 секунд.	3

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics (Version 17) («SPSS Inc», США).

Структура летальности животных в различных группах представлена в таблице 8.

Таблица 8

Структура летальности в группах животных

	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)		Третья экспериментальная группа (n=15)
		без панкреонекроза (n=15)	панкреонекроз (n=15)	
До/без криовоздействия	2	0	15	–
После криовоздействия 1–2 сек	8 из 8	–	–	0 из 4
После криовоздействия 3–4 сек	0 из 9	–	–	0 из 4
После криовоздействия 5–6 сек	0 из 7	–	–	0 из 4
После криовоздействия 60 сек	0 из 4	–	–	2 из 3
Итого	10 (33,3%)	15		2

Общая летальность в основной группе составила 33,33% (10/30; 95% ДИ 0,17–0,52), а после криоапликации при панкреонекрозе 28,57% (8/28; 95% ДИ 0,13–0,48). Летальность животных после локального криовоздействия наблюдалась после криоапликации в 1–2 секунды, что может быть обусловлено неадекватной продолжительностью манипуляции и недостаточным лечебным эффектом методики.

Общая летальность в контрольной группе составила 50% (15/30; 95% ДИ 0,31–0,68), а после моделирования панкреонекроза без криовоздействия 100% (15/15; 95% ДИ 0,78–1,0).

Относительный риск летального исхода в основной группе по отношению к контрольной составляет $OR=0,571$ (95% ДИ 0,256–1,198), то есть достоверной разницы по летальности между группами нет.

Но необходимо учитывать, что в контрольной группе были две подгруппы, и в первой панкреонекроз не моделировался, поэтому сравнение основной группы со всей контрольной было бы не совсем правильным.

Если рассчитать относительный риск летального исхода в основной группе по отношению ко второй подгруппе контрольной группы, то получаем $OR=0,286$ (95% ДИ 0,286–0,503), и здесь получаем статистически значимую разницу. То есть, летальность животных с криовоздействием при панкреонекрозе достоверно ниже летальности животных с панкреонекрозом без криоаппликаций примерно в 3,5 раза.

Общая летальность в третьей экспериментальной группе составила 13,33% (2/15). Смерть двух животных из 4 подгруппы была обусловлена образованием обширной зоны крионекроза поджелудочной железы вследствие длительного (60 секунд) воздействия сверхнизкой температуры.

Как показали полученные гистологические данные, воспалительные изменения отмечены во всех сериях эксперимента (табл. 9) [147], причиной которых является повреждение паренхимы поджелудочной железы в процессе моделирования панкреонекроза, мобилизации органа или избыточного криовоздействия [147], и его выраженность зависит от проведения или не проведения и длительности криоаппликации, сроков выведения животных из эксперимента, распространенности перитонита.

Учитывая то, что экспериментальная модель была стандартизована, можно предположить, что выраженность наблюдаемых воспалительных явлений зависит исключительно от биологической инертности криоаппликаций [6, 7, 8, 147].

Выполнен статистический анализ морфометрических данных с вычислением средней арифметической и ее ошибки, среднего квадратичного отклонения. Использовали метод проверки статистических гипотез с помощью

критерия Стьюдента (t) для несвязанных групп. Результаты считали достоверными при вероятности безошибочного прогноза $p < 0,05$ ($t > 2$) [6, 7, 8, 147].

При сравнении средней объемной доли лимфоцитов в непосредственном месте криовоздействия и зоне панкреонекроза без криоаппликаций доказана меньшая степень лимфоцитарной инфильтрации в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$) (табл. 9) [147].

Таблица 9

Объемная доля (ОД) лимфоцитов в месте воздействия на поджелудочную железу в группах исследуемых животных на различных сроках эксперимента (в %; $M \pm m$)

Группы животных и сроки взятия препаратов	⁴ Панкреонекроз (n=45/43)				⁵ Без панкреонекроза (n=30)				p (с надстрочным указанием сравниваемых групп)
	3 сут-ки	5 сут-ки	10 сутки	p	3 сут-ки	5 сут-ки	10 сутки	p	
¹ Основная группа (n=30/28)	2,5±0,2	2,0±0,1	1,5±0,2	$p^{3/5 \text{ сут}} < 0,05$ $p^{5/10 \text{ сут}} < 0,05$	–	–	–	–	–
² Контрольная группа (n=30; 15+15)	3,2±0,1	2,9±0,2	2,7±0,3	$p^{3/5 \text{ сут}} > 0,05$ $p^{5/10 \text{ сут}} > 0,05$	2,8±0,1	2,6±0,1	2,5±0,3	$p^{3/5 \text{ сут}} > 0,05$ $p^{5/10 \text{ сут}} > 0,05$	$p^{4,5 \text{ 3 сут}} > 0,05$ $p^{4,5 \text{ 5 сут}} > 0,05$ $p^{4,5 \text{ 10 сут}} > 0,05$
³ Третья экспериментальная группа (n=15)	–	–	–	–	2,0±0,1	1,5±0,1	0,8±0,2	$p^{3/5 \text{ сут}} < 0,05$ $p^{5/10 \text{ сут}} < 0,05$	–
p (с надстрочным указанием сравниваемых групп)	$p^{1,2} < 0,05$	$p^{1,2} < 0,05$	$p^{1,2} < 0,05$	–	$p^{3,2} < 0,05$	$p^{3,2} < 0,05$	$p^{3,2} < 0,05$	–	–

В основной группе выявлено статистически достоверное снижение уровня лимфоцитарной инфильтрации ($p < 0,05$) с увеличением сроков от момента криовоздействия, что отсутствует в контрольной группе ($p > 0,05$ на 3, 5, 10 сутки). При сравнении третьей экспериментальной и контрольной групп отмечено, что степень лимфоцитарной инфильтрации при криовоздействии на неизмененную железу (3–я группа) достоверно меньше воспалительного ответа после простой мобилизации поджелудочной железы без криовоздей-

ствия (2 группа), причем в первом случае с течением времени он достоверно уменьшается ($p < 0,05$), а во втором нет ($p > 0,05$).

При оценке выраженности спаечного процесса получены данные, отраженные в таблице 10.

Таблица 10

Выраженность спаечного процесса в группах животных
(по методике Левчика Е.Ю. и Блинникова О.И. и соавт.)

Выраженность спаечного процесса в группах	Основная группа 30/28 животных		Контрольная группа 30 животных		Третья экспериментальная группа 15 животных
	Крио 1–2 сек	Крио 3 и более сек	Без панкрео-некроза	С панкрео-некрозом	
Слабая степень	8	0	0	0	0
Умеренная степень	0	20	15	0	15
Сильная степень	0	0	0	15	0

Учитывая, что здесь необходимо сравнение независимых групп по качественному (номинальному) признаку, мы воспользовались критерием хи-квадрат Пирсона (χ^2). Под нулевой гипотезой мы предполагали, что выраженность спаечного процесса в исследуемых группах не зависит от метода лечения/воздействия. Альтернативная гипотеза предполагает наличие зависимости в выраженности спаечного процесса от варианта лечения/воздействия в группах животных.

При сравнении всех трех групп с отдельным учетом данных по подгруппам и в целом получено: $\chi^2=146,0$, $df=8$, $p=0,0000^{**}$ и $\chi^2=38,064285$, $df=4$, $p=0,000000^{**}$ соответственно, нулевая гипотеза исключена, принимается альтернативная, то есть имеется взаимосвязь между выраженностью спаечного процесса и видом лечения/воздействия в группах животных: криоаппликации не сопровождаются повышенным риском образования спаек, а при

наличии панкреонекроза способствует его уменьшению, вероятно, за счет меньшей лимфоцитарной инфильтрации.

Исходя из анализа структуры летальности в группах и подгруппах, макро– и микроскопических находок можно сделать вывод, что оптимальной продолжительностью криоаппликации является интервал в 3–4 секунды при температуре $-195,75^{\circ}\text{C}$, так как он не сопровождается образованием зоны крионекроза, способствует регенерации панкреатических ацинусов в зоне криовоздействия, не повреждает скопления гормон–продуцирующих (эндокринных) клеток, обрывая течение панкреонекроза, не приводит к летальному исходу, выраженному спаечному процессу, другим серьезным интраабдоминальным осложнениям (табл. 11), требующим повторных операций.

Таблица 11

Послеоперационные осложнения в группах экспериментальных животных

Осложнения	Количество экспериментальных животных		
	Основная группа (n=30/28)	Контрольная группа (n=30; 15+15)	Третья экспериментальная группа (n=15)
Внутрибрюшное кровотечение	0	0	0
Перитонит	20	8 (2 подгр)	5
Наличие спаек	8 (КВ 1–2 сек) + 20 ++	15 (1–я подгр) ++ 15 (2–я подгр)+++	15 ++
Абсцессы	5 (КВ 1–2 сек)	11 (2–я подгр)	0
Гематомы	6 (КВ 1–2 сек)	2 (2–я подгр)	0
Несостоятельность швов п/о раны	0	0	0
Наличие бляшек стеатонекроза	30	15 (2–я подгр)	2 (КВ 60 сек)

Примечание: КВ – криовоздействие.

* * *

Таким образом, проведенное нами экспериментальное исследование показало, что локальное криовоздействие на поджелудочную железу при панкреонекрозе при адекватном температурно–временном режиме (3–4 се-

кунды при температуре $-195,75^{\circ}\text{C}$) обладает высокой эффективностью в плане обрыва патогенетического звена в развитии панкреонекроза (табл. 12).

Таблица 12

Микроскопические результаты в группах экспериментальных животных

Группы животных и сроки взятия препаратов	Панкреонекроз (n=45/43)			Без панкреонекроза (n=30)		
	3 сутки	5 сутки	10 сутки	3 сутки	5 сутки	10 сутки
Основная группа (n=30/28)	КВ до 2 сек: асептический некроптоз ПЖ не менее 50% от площади среза, в т.ч. ОЛ, деструкция сосудистой стенки, вакуолизация гепатоцитов, некроптоз части клеток селезенки. КВ 3–4 и 5–6 сек: незначительную вакуолизацию клеток ацинусов, в ткани печени и селезенки – накопление гемосидерина	КВ до 2 сек: прогрессирующее ПН, смерть животных. КВ 3–4 и 5–6 сек: рыхлая соединит. ткань в зоне крио, меньшая лейкоцитарная инфильтрация,	КВ 3–4 и 5–6 сек: макроскопические границы КВ становятся размытыми, формируются соединительнотканый рубец, регенерация экзокринной части ПЖ	–	–	–
Контрольная группа (n=30; 15+15)	наличие крупных очагов асептического некроптоза в паренхиме ПЖ, в т.ч. ОЛ	прогрессирование ПН		нет признаков ПН, ПЖ и окружающие органы не изменены		
Третья экспериментальная группа (n=15)	–	–	–	КВ 60 сек и 5–6 сек: три зоны в ПЖ: 1–зона крионекроза – некроз ацинусов и ОЛ, тромбоз сосудов; 2–зона охлаждения; 3–	образование рыхлой соединительной ткани, меньшая лейкоцитарная инфильтрация	границы КВ размыты, формирование соединительнотканного рубца, регенерация экзокринной части

				зона гипотермии. КВ 1–2 и 3–4 сек: нет зоны крионекроза, меньшее полнокровие капилляров в зоне гипотермии, ОЛ и ацинусы сохранены		ПЖ
--	--	--	--	---	--	----

Примечание: КВ – криовоздействие; ОЛ – островки Лангерганса; ПН – панкреонекроз; ПЖ – поджелудочная железа.

Криогенный метод способствует регенерации панкреатических ацинусов в зоне криоаппликации, не повреждает скопления гормонпродуцирующих (эндокринных) клеток. С учетом всего вышеизложенного, локальное криовоздействие на поджелудочную железу может быть рекомендовано при лечении панкреонекроза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОП и в наши дни продолжает оставаться актуальной проблемой неотложной абдоминальной хирургии [8, 74, 87, 106, 134, 162, 169, 179, 200, 205, 211, 229, 230, 313, 338]. Данная патология отличается значительным полиморфизмом клинических форм и разнообразной степенью тяжести состояния больных [67, 112, 254]. В 70–80% наблюдений заболевание характеризуется относительно благоприятным и неосложненным течением, тогда как в остальных случаях развитие панкреонекроза часто приводит к полиорганным нарушениям [60, 77, 106, 168, 169, 196, 262, 338, 366].

Актуальность проблемы панкреонекроза обусловлена возрастанием количества больных и высокой летальностью в связи с повышением числа распространенных форм панкреонекроза, сопровождающихся панкреатогенным шоком, полиорганной недостаточностью и гнойно–некротическими осложнениями [44]. В настоящее время нет единого подхода в хирургической тактике при лечении панкреонекроза [1, 2, 19, 22, 23, 28, 42, 44, 53, 62, 97, 112, 139, 141, 145, 168, 169, 170, 171, 172, 181, 187, 247, 252, 263, 270, 271, 277, 279, 310, 313, 338, 348, 363, 368, 380, 381]. Целесообразность оперативного лечения при остром тяжелом панкреатите (ОТП) продолжает оставаться предметом дискуссий на протяжении более чем 100 лет, то уступая место консервативной терапии, то вновь выходя на первый план [6, 19, 44, 127, 132, 164]. Большинство авторов определяют выбор лечебной тактики исходя из фазы течения ОТП [44, 187, 188, 205, 242, 266]. Первая фаза представлена панкреатогенным шоком и дисфункцией органов, вторая – некрозом паренхимы железы с последующим ее инфицированием, формированием парапанкреатических абсцессов и забрюшинной флегмоны, далее – сепсисом и полиорганной недостаточностью [44, 302, 314, 365, 372]. Основным источником инфицирования панкреонекроза считается транслокация микроорганизмов из кишечника, чему способствует развивающаяся при этом динамическая кишечная непроходимость [42, 44, 51, 123, 141, 178, 221].

Для улучшения результатов лечения больных с панкреонекрозом выполнено данное экспериментальное исследование, целью которого являлось оценка динамики патоморфологических изменений в поджелудочной железе и динамику клинических проявлений при экспериментальном панкреонекрозе после локального криовоздействия на поджелудочную железу.

Моделирование экспериментального панкреонекроза произведено на крысах линии Вистар («*Wistar albicans*») путем введения в ткань поджелудочной железы гетерожелчи. Затем оценено влияние локального криовоздействия на поджелудочную железу при экспериментальном панкреонекрозе при разных температурно–временных режимах (1–2 секунды, 3–4 секунды, 5–6 секунд, 60 секунд). Одновременно в группах сравнения (вторая и третья группы) в эксперименте оценена динамика патоморфологических изменений при экспериментальном панкреонекрозе без криоаппликации и влияние сверхнизких температур на патологически неизмененную поджелудочную железу. В дальнейшем, как и в ранее выполненных нами работах Александра В.В., 2013: «... во всех группах проводилась оценка динамики морфологических изменений на 3, 5, 10 сутки эксперимента. Выведение животных из эксперимента осуществляли с помощью передозировки тиопентала – натрия [6, 7, 8, 147]. Выполняли релапаротомию, оценивали наличие или отсутствие спаечного процесса в брюшной полости, перитонита, интраабдоминального кровотечения, брали биоптаты поджелудочной железы, печени и селезенки [6, 7, 8, 147], двенадцатиперстной кишки Препараты окрашивались гематоксилин–флоксином. Обработка полученных результатов осуществлялась по общепринятым методам вариационной статистики [6, 7, 8, 147]. При проведении серий опытов эффективность криовоздействия в лечении экспериментального панкреонекроза оценивали клинически по течению раннего послеоперационного периода, а именно по уровню сознания животного, двигательной активности, аппетиту, наличию кровотечения из послеоперационной раны, а макроскопически – после выведения животного из эксперимента – оценивали:

- 1) изменения в поджелудочной железе, печени и селезенке, двенадцатиперстной кишке (цвет паренхимы, размер, плотность, наличие некроза и нагноения в исследуемой области) [147];
- 2) наличие признаков интраабдоминального кровотечения [6, 7, 8, 147];
- 3) наличие признаков перитонита, количество, характер и преимущественная локализация экссудата [6, 7, 8, 147];
- 4) выраженность, преимущественная локализация или отсутствие спаечного процесса, реакция брюшины и прилегающих органов (тонкая, толстая кишка, большой сальник, желудок) [6, 7, 8, 147];
- 5) выраженность рубцовых изменений на поверхности исследуемого органа [147];
- 6) наличие или отсутствие патологических образований в брюшной полости, в исследуемых органах (кисты, абсцессы, гематомы) [6, 7, 8, 147]».

Результаты макроскопического и микроскопического исследования после локального криовоздействия на поджелудочную железу при экспериментальном панкреонекрозе

В основной группе животных (30 крыс) было выполнено моделирование экспериментального панкреонекроза с последующей криоаппликацией. В зависимости от времени криоаппликаций (1–2 секунды, 3–4 секунды, 5–6 секунд) изначально планировалось разделить животных на три подгруппы по 10 в каждой подгруппе. В результате проведения эксперимента распределение животных стало выглядеть иначе. В первую подгруппу вошли 8 крыс (26,6%), во вторую 9 крыс (30,1%), третью 7 крыс (23,3%), в четвертую подгруппу 4 крысы (13,3%) вошли животные, время криоаппликации у которых значительно превысило, в виду прилипания наконечника к ткани поджелудочной железы. 2 животных (6,7%), которые погибли после первой операции, вошли в 5 подгруппу. Нами отмечено, что в группе экспериментальных животных после локального криовоздействия продолжительностью от 3 секунд

при экспериментальном панкреонекрозе (2 и 3 подгруппы) выпота в брюшной полости не было, либо было незначительное количество серозного характера. В месте криоаппликации сохранялся небольшой отек ткани поджелудочной железы. К месту криовоздействия подпаяны сальник и петли тонкой кишки. Гематом и абсцессов в брюшной полости не выявлено. После локального криовоздействия выраженность спаечного процесса была слабая в виде фиксации к месту аппликации пряди большого сальника и петли тонкой кишки.

К 10 суткам, формировался первичный соединительнотканый рубец, который состоял из коллагеновых волокон. Так же на границе отмечалась регенерация ацинусов. Цитоплазма в клетках была больших объемов, а ядра в клетках были смещены к периферии.

Данный метод лечения панкреонекроза при помощи сверхнизких температур в соответствующем температурно–временном режиме способствует регенерации панкреатических ацинусов в зоне криоаппликации и не повреждает скопления гормон–продуцирующих (эндокринных) клеток. В результате криовоздействия на поджелудочную железу активируются ее регенераторные способности, при этом перифокальная реакция со стороны окружающих органов и тканей минимальна.

Результаты макроскопического и микроскопического исследования в группе животных с экспериментальным панкреонекрозом без локального криовоздействия

В контрольной группе 30 животных были разделены на 2 подгруппы по 15 животных (50%). В первую подгруппу входили крысы, которым экспериментальный панкреонекроз не выполнялся, а выполнялась только лапаротомия и мобилизация поджелудочной железы. Во вторую подгруппу входили животные, у которых выполнялась модель экспериментального панкреонекроза.

Животные из первой подгруппы выжили все (15/100%). Во время аутопсии животных на 3, 5, 10 ни у одного из животных не наблюдался гемоперитонеум. У 8 (53.3%) количества животных наблюдалось наличие незначительного количества серозного выпота в объеме не более 0,1 мл. У всех животных отмечался спаечный процесс между париетальной брюшиной с тонкой кишкой и сальником.

Животные, которым выполнена модель панкреонекроза, погибли все, что составило 100%.

Макроскопически на секции обнаруживались признаки ферментативного геморрагического перитонита, вздутие кишечника, тусклость брюшины, выраженный отек поджелудочной железы с признаками геморрагического панкреонекроза. В брюшной полости экспериментальных животных был выраженный спаечный процесс, в который входили поджелудочная железа, тонкий кишечник, желудок, сальник. Гистологически, у погибших животных в период со вторых по пятые сутки был выявлен практически полный ферментативный лизис железы. Определялась зона некроза с участками геморрагии, массивной нейтрофильно–макрофагальной инфильтрацией. Структура ацинусов не сохранена. В препарате на достаточно большом протяжении определялась только соединительнотканная строма. Инфильтрация стромы была не выражена.

Следует отметить, что панкреонекроз является актуальной проблемой экстренной хирургии с крайне высокой летальностью при неадекватном и несвоевременном лечении.

Результаты макроскопического и микроскопического исследования в группе экспериментальных животных после локального криовоздействия на неизмененную поджелудочную железу

Из третьей группы животных в ходе эксперимента погибло 2 крысы из 4 подгруппы, что составило 13,3%. Во время секции животных со второй и третьей подгруппы на 3 сутки после криовоздействия макроскопически вы-

явлено, что выпота в брюшной полости не было, либо было незначительное количество серозного характера. В месте криоаппликации сохранялся небольшой отек ткани поджелудочной железы. К месту криовоздействия подпаяны сальник и петли тонкой кишки.

Микроскопически, в месте локального криовоздействия поджелудочной железы в течение 1 минуты можно было выделить три зоны: 1–зона крионекроза; 2–зона охлаждения; 3–зона гипотермии. В зоне крионекроза изменения ткани поджелудочной железы были выражены более ярко. Ацинусы в этой зоне находились в коагуляционном некрозе. Имелись и такие ацинусы, где структура их была нарушена полностью. В зоне охлаждения картина складывалась немного иначе. Островки Лангерганса были по-прежнему в состоянии некроза, но в этой зоне сохранялась структура ацинусов. Деструкция ткани и полнокровие стромы были выражены в меньшей степени. В зоне гипотермии полнокровие капилляров выражено в меньшей степени. Полностью сохранена структура и функция ацинусов. Секреторные клетки имели четко выраженные ядра. Островки Лангерганса не повреждены.

Макроскопически и гистологически подтверждено, что локальное воздействие на поджелудочную железу сверхнизких температур в оптимальном температурно–временном режиме вызывает обратимые изменения со стороны экзокринной части, не изменяет структуру и кровеносных сосудов и не затрагивает островки Лангерганса. Во первой и второй подгруппах животных был выбран оптимальный температурно–временной режим, который позволил избежать некроза ткани поджелудочной железы.

Сравнительная характеристика результатов исследования в группах экспериментальных животных.

Статистическая обработка полученных данных

Результаты исследования показали, что летальность животных обусловлено в основном панкреонекрозом и его осложнениями. Летальность животных с криовоздействием при панкреонекрозе достоверно ниже летальности

животных с панкреонекрозом без криоаппликаций в 3,5 раза. Летальность животных после локального криовоздействия была в большей степени в первой экспериментальной подгруппе. Это объясняется неадекватной продолжительностью криоаппликации.

Как уже отмечалось, на аутопсиях животных, принимавших участие в эксперименте, гемоперитонеума не было ни в одном случае (табл. 11).

Перитонит наблюдался в первой группе у 20 животных, что составило 66,6%, во второй группе в 8 (53,3%) и 15 (100%) случаев в первой и второй подгруппах соответственно. В третьей группе перитонит наблюдался у 5 животных (33,3%). Следует отметить, что в 1 подгруппе II группы и III группе выпот в брюшной полости носил серозный характер. Спаечный процесс наблюдался у всех животных (100%), однако во 2 подгруппе II группы он носил выраженный характер. Абсцессы брюшной полости наблюдались у I группы в 5 случаях (16,6%), во II группе у 11 животных (36,6%), в III группе абсцессов не наблюдалось ни в одном случае. Гематомы выявлены у 6 животных в I группе и у 2 животных во 2 подгруппе II группы, что составило 20,0% и 13,3% соответственно. В 1 подгруппе II группы и в III группе гематом не наблюдалось. Швы послеоперационной раны были состоятельны во всех группах животных в каждом случае (100%).

Наличие некроза ПЖ выявлено в I группе у 30 животных (100%), во 2 подгруппе II группы у 15 животных (100%), в III группе у 2 животных (13,3%). В остальных случаях некроза поджелудочной железы не было. При сравнении этих показателей получены достоверные отличия ($p < 0,05$).

Проведенное исследование доказало эффективность локального криовоздействия на ПЖ при экспериментальном панкреонекрозе при оптимальном температурно-временном режиме. С учетом всего вышеизложенного, данный метод может быть рекомендован в лечении панкреонекрозе.

По полученным результатам экспериментального исследования, исходя из поставленных цели и задач, сформулированы выводы и практические рекомендации, представленные ниже.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально установлено, что локальное криовоздействие на поджелудочную железу в оптимальном температурно–временном режиме не приводит к формированию зоны крионекроза, способствует регенерации панкреатических ацинусов в зоне криоаппликации, не повреждает скопления гормон–продуцирующих (эндокринных) клеток, и в более ранние сроки достоверно купирует воспаление поджелудочной железы. Быстрое купирование панкреатогенного ферментативного перитонита и достоверное снижение летальности в основной группе также говорит об обратимом ингибировании внешнесекреторной функции органа.

2. Воздействие сверхнизких температур на поджелудочную железу в эксперименте свыше 4 секунд ведет к асептическому некрозу в зоне непосредственного воздействия хладагента с дальнейшим образованием соединительнотканного рубца, который начинает формироваться к 10 суткам. При меньшей продолжительности криовоздействия зоны крионекроза не образуется. При криоаппликации менее 3 секунд прерывания экспериментального панкреонекроза не происходит.

3. Определены термодинамические изменения при локальном криовоздействии на нормальную и патологически измененную ткань поджелудочной железы. В эксперименте в месте криовоздействия продолжительностью 60 секунд при температуре $-195,75^{\circ}\text{C}$ отчетливо выявлены три зоны, достоверно отличающиеся между собой морфологически: 1 – зона крионекроза, 2 – зона охлаждения, 3 – зона гипотермии. При криоаппликации в 5–6 секунд и температуре $-195,75^{\circ}\text{C}$ зона крионекроза менее выражена.

4. Оптимальным температурно–временным режимом локального криовоздействия на поджелудочную железу при экспериментальном панкреонекрозе, достоверно купирующим воспаление, вызывающим спаечный процесс меньшей степени выраженности, регенерацию панкреатических ацинусов без возникновения зон крионекроза, обеспечивающим сохранение скоп-

лений гормон–продуцирующих (эндокринных) клеток, является продолжительность криоаппликации в 3 – 4 секунды при температуре –195,75°С.

5. Изменения окружающих органов и тканей при локальном криовоздействии на поджелудочную железу на фоне экспериментального панкреонекроза: расширение просвета двенадцатиперстной кишки, отек её стенки, полнокровие печени и селезенки, спаечный процесс. Меньшая выраженность спаечного процесса при применении криовоздействия свидетельствует об антиадгезивности методики при лечении панкреонекроза.

6. Летальность при экспериментальном панкреонекрозе с криолечением достоверно меньше (в 3,5 раза) летальности от экспериментального панкреонекроза без криовоздействия при прочих равных условиях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Криогенный метод воздействия на поджелудочную железу может быть рекомендован для лечения панкреонекроза, учитывая его положительный эффект, суть которого состоит в регенерации панкреатических ацинусов в зоне криоаппликации, сохранении скоплений гормон–продуцирующих (эндокринных) клеток, минимальной реакции тканей и органов брюшной полости, низкой степени выраженности спаечного процесса, достоверно меньшей летальности.

2. Лечение экспериментального панкреонекроза можно производить автономным переносным криоаппликатором на основе никелида титана. Применение данного криоаппликатора позволяет осуществлять воздействие в труднодоступных местах с глубоким раневым каналом, что на практике позволит использовать данную методику без широкой мобилизации окружающих тканей, что, в свою очередь, способно уменьшить интраоперационную травму и снизить вероятность инфицирования других участков брюшной полости и забрюшинного пространства, а также даст возможность к лапароскопической и ретроперитонеоскопической клинической апробации методики.

3. Криовоздействие с помощью автономного криоаппликатора из никелид–титана позволяет моделировать экспериментальный панкреонекроз у крыс при длительности воздействия более 4 секунд и температуре $-195,75^{\circ}\text{C}$.

Список литературы

1. Абдульянов, А. В. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении больных с острым деструктивным панкреатитом / А. В. Абдульянов, М. А. Бородин, А. М. Имамова, А. В. Захарова. – Казань: ИД «Практика», – 2017. – 48 с. – Текст : электронный.
2. Аблаев, Э. Э. Применение малоинвазивных методик в лечении деструктивных форм острого панкреатита / Э. Э. Аблаев, Ф. Н. Ильченко, Э. Э. Умеров. – Текст : электронный // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – № 1 (3). – С. 376–378.
3. Абызбаева, А. С. Лечение больных инфицированным панкреонекрозом с острыми жидкостными скоплениями / А. С. Абызбаева, Г. К. Байкосова, Е. В. Сенькина. – Текст : электронный // Forcipe. – 2020. – № 3 (S). – С. 888–889.
4. Авакимян, С. В. Варианты дренирования гнойно–некротического процесса при деструктивном панкреатите / С. В. Авакимян, К. И. Попандопуло, В. А. Авакимян [и др.]. – Текст : электронный // Danish Scientific Journal. – 2020. – № 33 (1). – С. 18–23.
5. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство : монография / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с. – Текст : непосредственный.
6. Александров, В. В. Перспективы использования локального криогемостаза при травмах печени и селезенки / В. В. Александров, С. С. Маскин, Л. А. Иголкина, Н. К. Ермолаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 7(142). – С. 45–51. – Текст : электронный.
7. Александров, В. В. Экспериментальное исследование локального криогемостаза при повреждениях печени и селезенки : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / В. В. Александров; [Место защиты:

ГОУВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»]. – Волгоград, 2013. – 128 с. – Текст : электронный.

8. Александров, В. В. Экспериментальное исследование локального криогемостаза при повреждениях печени и селезенки : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / В. В. Александров; [Место защиты: Волгогр. гос. мед. ун-т]. – Волгоград, 2013. – 21 с. – Текст : электронный.

9. Альперович, Б. И. Основы криохирургии печени и поджелудочной железы : монография / Б. И. Альперович, Т. Б. Комкова, Н. В. Мерзликин [и др.]. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2006. – 232 с. – Текст : непосредственный.

10. Альперович, Б. И. Криохирургия очаговых поражений печени / Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин, В. Н. Сало [и др.]. – Текст : электронный // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 1. – С. 143–150.

11. Альперович, Б. И. Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы : руководство для врачей / Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин, Т. Б. Комкова [и др.]. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 240 с. – Текст : непосредственный.

12. Андреев, А. В. Лечение инфицированного панкреонекроза с помощью миниинвазивных вмешательств / А. В. Андреев, В. Г. Ившин, В. Р. Гольцов. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – № 20 (3). – С. 110–116. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20153110-116>

13. Анищенко, В. В. Электрический сигнал поджелудочной железы при моделировании панкреонекроза жидким азотом в эксперименте / В. В. Анищенко, А. В. Трубачева // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2012. – № 2. – С. 24–30.

14. Анищенко, В. В. Предикторы раннего хирургического вмешательства у больных тяжёлым острым панкреатитом / В. В. Анищенко, Д. А. Ким, Г. И. Барам. – Текст : электронный // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – № 2 (6). – С. 86–91. https://doi.org/10.12737/article_5a0a87c0892982.08507194

15. Аппараты для криохирургии и криотерапии. В сборнике: Криотерапия в России. Материалы VII международной научно–практической конференции (2015) / М. Ю. Даниченко, В. Н. Кабишев, Н. П. Корнев, В. Н. Соломаха. – 2015. – С. 56–64. – Текст : электронный.
16. Артемьев, С. С. История развития криохирургии / С. С. Артемьев, З. А–Г. Раджабова, Р. А. Нажмудинов [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 200. URL: <http://science–education.ru/ru/article/view?id=28046> (дата обращения: 30.04.2021). <https://doi.org/10.17513/spno.28046>
17. Ахмадзода, С. М. Криохирургия заболеваний органов живота / С. М. Ахмадзода, Ф. К. Рахими, Х. Х. Муминов [и др.]. – Текст : электронный // Здравоохранение Таджикистана. – 2017. – № 2 (333). – С. 10–21.
18. Ашраф Авад–Элькарим Фадль–Эльсид. Применение криодеструкции и криоассоциированных пептидов в комплексном лечении больных раком молочной железы : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.07 / Киевская медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика. – Киев, 2006. – 134 с. – Текст : электронный.
19. Багненко, С. Ф. Хирургическая панкреатология : монография / С. Ф. Багненко, А. А. Курыгин, Г. И. Синенченко. – СПб.: Речь, 2009. – 798 с. – Текст : непосредственный.
20. Багненко, С. Ф. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С. Ф. Багненко, В. Р. Гольцов, В. Е. Савелло, Р. В. Вашетко. – Текст : электронный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2015. – № 174 (5). – С. 86–92.
21. Баранов, А. Ю. Лечение холодом. Криомедицина : монография / А. Ю. Баранов, В. Н. Кидалов. – СПб. : Антон, 1999. – 270 с. – Текст : непосредственный.
22. Бахтин, В. А. Роль и место мини–инвазивных вмешательств и лапаротомии в лечении инфицированного панкреонекроза / В. А. Бахтин, В. М. Русинов, В. А. Янченко, А. В. Патласов. – Текст : электронный // Вятский

медицинский вестник. – 2020. – № 2 (66). – С. 50–55.
<https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10082>

23. Бебуришвили, А.Г. Технологические составляющие и оценка эффективности применения сочетанных минилапаротомных и лапароскопических операций / А. Г. Бебуришвили, С. В. Михин, С. И. Панин. – Текст : электронный // Эндоскопическая хирургия. – 2005. – № 11 (4). – С. 29–34.

24. Бебуришвили, А. Г. Сравнительный анализ результатов применения малоинвазивных и традиционных хирургических методов в лечении больных с ранними системными осложнениями панкреонекроза / А. Г. Бебуришвили, Н. Ш. Бурчуладзе, А. С. Мазунов. – Текст : электронный // Эндоскопическая хирургия. – 2017. – № 23 (4). – С. 12–15.
<https://doi.org/10.17116/endoskop201723412-15>

25. Белик, Б. М. Выбор лечебной тактики у больных острым деструктивным панкреатитом / Б. М. Белик, В. Н. Чернов, А. З. Алибеков. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2015. – № 6. – С. 26–31. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015626-31>

26. Белик, Б. М. Выбор тактики лечения у больных тяжелым острым панкреатитом с учетом фактора внутрибрюшной гипертензии / Б. М. Белик, Г. М. Чиркинян, Р. Ш. Тенчуришвили [и др.]. – Текст : электронный // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2020. – № 9 (3). – С. 400–409. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-400-409>

27. Белорусец, В. Н. Способ лапароскопического дренирования забрюшинной клетчатки в ранней фазе острого некротизирующего панкреатита / В. Н. Белорусец, А. С. Карпицкий, В. А. Сегодник. – Текст : электронный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – № 16 (4). – С. 462–467. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-4-462-467>

28. Бенсман, В. М. Хирургические решения, определяющие исход лечения инфицированного панкреонекроза / В. М. Бенсман, Ю. П. Савченко,

С. Н. Щерба [и др.]. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2018. – №8. – С. 12–18. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018812>

29. Беридзе, М. А. К вопросу о роли криотерапии в дерматологии : монография / М. А. Беридзе, из Ин-та венерологии и дерматологии Тбилздрава. – Тбилиси : Грузбиомедгиз, 1938 (Типография им. А. Ф. Мясникова). – 172 с. – Текст : непосредственный.

30. Богданов, С. Н. Вопросы классификации острого панкреатита: точка зрения практического хирурга / С. Н. Богданов, А. С. Мухин, В. Н. Волошин, Л. А. Отдельнов. – Текст : электронный // Пермский медицинский журнал. – 2020. – № 37 (1). – С. 102–110. <https://doi.org/10.17816/pmj371102%110>

31. Болоков, М. С. Оптимальная тактика ведения больных с острым деструктивным панкреатитом / М. С. Болоков, Б. Н. Гурмиков, Ю. З. Шашев, Ю. З. Химишев. – Текст : электронный // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – №1. – С. 32.

32. Бомбизо, В. А. Миниинвазивные технологии в комплексном лечении больных с острыми жидкостными скоплениями при стерильном панкреонекрозе / В. А. Бомбизо, Е. А. Цеймах, Д. Н. Устинов [и др.]. – Текст : электронный // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2017. – № 176 (6). – С. 27–31.

33. Бордуновский, В. Н. Усовершенствование технических средств для малоинвазивного хирургического лечения инфицированного панкреонекроза, осложненного забрюшинной флегмоной / В. Н. Бордуновский, А. Г. Бухвалов, Ю. В. Лебедева, Н. М. Грекова. – Текст : электронный // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 3 (105) – С. 82–88. <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-3-82-88>

34. Борхунова, Е. Н. Особенности репаративной регенерации тканей после криодеструкции, СВЧ-криодеструкции и СВЧ-деструкции : диссертация ... доктора биологических наук : 03.00.25. – Москва, 2004. – 328 с. – Текст : электронный.

35. Брехов, Е. И. Острый панкреатит: взгляд на проблему / Е. И. Брехов, В. В. Калинин, М. В. Коробов [и др.]. – Текст : электронный // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. – № 3. – С. 166–174.
36. Брискин Б.С. Профилактика и лечение гнойно–некротических осложнений панкреонекроза / Б. С. Брискин. – Текст : электронный // Рос. Журн. Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 15 (1). – С. 50–58.
37. Брискин, Б. С. Выбор способа хирургического лечения гнойно–некротических осложнений панкреонекроза / Б. С. Брискин, М. Д. Дибиров, О. Х. Халидов [и др.]. – Текст : электронный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 38–40.
38. Будрик, В. В. Физические основы криометодов в медицине : учебное пособие для студентов / В. В. Будрик ; под ред. А. М. Архарова, В. И. Коченова ; Гос. ком. Российской Федерации по высш. Образованию, Московский гос. технический ун–т им. Н. Э. Баумана. – Москва : Лика, 2007. – 133 с. – Текст : электронный.
39. Буздов, А. К. Компьютерное моделирование процесса криодеструкции биологической ткани РИНЦ / Б. К. Буздов. – Текст : электронный // Вестник компьютерных и информационных технологий. – 2011. – № 8. – С. 23–26.
40. Буренина, И. А. Современные методики криотерапии в клинической практике / И. А. Буренина. – Текст : электронный // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – № 7. – С. 57–61.
41. Бурневич, С. З. Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом в свете современных представлений о танатогенезе заболевания (сообщение 1) / С. З. Бурневич, Ю. Н. Игнатенко, К. В. Кирсанов. – Текст : электронный // Анналы хирургии. – 2004. – № 3. – С. 30–32.
42. Бурчуладзе, Н. Ш. Панкреонекроз и его осложнения (диагностика. Хирургическое лечение) / Н. Ш. Бурчуладзе, А. Г. Бебуришвили, Д. В.

Михайлов [и др.]. – Текст : электронный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2009. – № 3 (31). – С. 110–115.

43. Бухвалов, А. Г. Возможности снижения числа послеоперационных осложнений и летальных исходов при гнойно–деструктивных осложнениях небилиарного острого тяжелого панкреатита / А. Г. Бухвалов, Ю. В. Лебедева, Н. М. Грекова, В. Н. Бордуновский. – Текст : электронный // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (1). – С. 41–45.

44. Бухвалов, А. Г. Минимально инвазивные вмешательства с чрездренажной некрэктомией и ультразвуковой кавитацией при инфицированных панкреонекрозах / А. Г. Бухвалов, Н. М. Грекова, Ю. В. Лебедева. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 389.

45. Буянов, В. М. Лечение экспериментального панкреонекроза окклюзией панкреатических протоков и криодеструкцией некротических очагов / В. М. Буянов, И. В. Ступин, И. А. Абдуллаев [и др.]. – Текст : электронный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1989. – № 142 (6). – С. 28–31.

46. Васильев, С. А. Применение криохирургического метода в нейрохирургии / С. А. Васильев, С. Б. Песня–Прасолов. – Текст : электронный // Нейрохирургия. – 2009. – № 4. – С. 63–70.

47. Вашетко, Р. В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы : монография / Р. В. Вашетко, А. Д. Толстой, А. А. Курыгин [и др.]. – СПб.: Питер, 2000. – 320 с. – Текст : непосредственный.

48. Ветшев, П. С. Применение миниинвазивных технологий для абляции злокачественных опухолей поджелудочной железы / П. С. Ветшев, А. В. Чжао, Д. А. Ионкин [и др.]. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – № 24 (3). – С. 87–98.
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019387-98>

49. Винник, Ю. С. Возможности прогнозирования развития гнойно–деструктивных осложнений во второй фазе тяжелого острого панкреатита / Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская, В. В. Деулина, О. В. Казакова. – Текст :

электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – № 26 (4). – С. 11–14. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16474>

50. Вискунов, В. Г. Патоморфологический анализ поджелудочной железы при различных формах панкреонекроза / В. Г. Вискунов, А. А. Асатрян, С. И. Проценко. – Текст : электронный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – № 4 (1). – С. 135–139.

51. Владимиров, В. Г. Острый панкреатит: Экспериментально–клинические исследования : монография / В. Г. Владимиров, В. И. Сергиенко. – М. : Медицина, 1986. – 238 с. – Текст : непосредственный.

52. Власова, А. В. Разработка программного обеспечения, позволяющего рассчитывать поля температур, создаваемые криогенными системами различных типов / А. В. Власова, А. П. Андреев, Г. Г. Прохоров. – Текст : электронный // «Достижения криомедицины». – СПб. : Наука, 2001. – С.21–23.

53. Волков, В. Е. Острый панкреатит: современная классификация и общие принципы лечения / В. Е. Волков, Л. И. Черкесов, С. В. Волков, Н. Н. Чеснокова. – Текст : электронный // Здравоохранение Чувашии. – 2017. – № 3. – С. 57–60.

54. Володченко, Н. П. Малоинвазивные технологии в лечении острого панкреатита / Н. П. Володченко, П. И. Иванощук, О. Н. Денискин, С. А. Полянский. – Текст : электронный // Амурский медицинский журнал. – 2017. – № 2 (18). – С. 47–49. <https://doi.org/10.22448/AMJ.2017.2.47-49>

55. Галимзянов, Ф. В. Этапное дренирование распространенной септической секвестрации забрюшинной клетчатки у больных острым панкреатитом тяжелой степени / Ф. В. Галимзянов, Б. Б. Гафуров, М. И. Прудков, В. Я. Крохалев. – Текст : электронный // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 5 (138). – С. 101–108.

56. Галимзянов, Ф. В. Оптимизация миниинвазивного лечения при обширном панкреатогенном некрозе / Ф. В. Галимзянов, Б. Б. Гафуров, М. И.

Прудков. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – № 21 (2). – С. 73–79. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016273-79>

57. Галимзянов, Ф. В. Возможности хирургического лечения больных острым панкреатитом тяжёлой степени в условиях специализированного отделения областной клинической больницы / Ф. В. Галимзянов, Б. Б. Гафуров. – Текст : электронный // Вестник Авиценны. – 2017. – № 19 (3). – С. 338–343. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-3-338-343>

58. Галимова, Х. И. Инфицированный панкреонекроз как проблема современной хирургии / Х. И. Галимова, Р. С. Минахметова, Ч. Р. Ахкямова. – Текст : электронный // Столица науки. – 2020. – № 4 (21). – С. 40–45.

59. Галлямов, Э. А. Современные технологии лечения инфицированного панкреонекроза: дифференцированный подход / Э. А. Галлямов, М. А. Агапов, О. Э. Луцевич, В. В. Какоткин. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – № 25 (1). – С. 69–78. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020169-78>

60. Галлямов, Э. А. Сравнительная оценка минимально инвазивных методик лечения инфицированного панкреонекроза / Э. А. Галлямов, М. А. Агапов, Ю. Б. Бусырев [и др.]. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2020. – № 3. – С. 22–28. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202003122>

61. Гиршин, Г. С. Обоснование применения криодеструкции поджелудочной железы в хирургическом лечении распространенного геморрагического панкреонекроза : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Второй Моск. Гос. пед. Ин-т им. Н. И. Пирогова. – Москва, 1988. – 23 с.

62. Глабай, В. П. Осложнения «открытых» операций при тяжелом остром панкреатите / В. П. Глабай, О. В. Гриднев, А. В. Архаров [и др.]. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 10. – С. 72–76. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20171072-76>

63. Гмурман, В. Э. Теория вероятностей и математическая статистика : учебное пособие для вузов / В. Э. Гмурман. – 9-е изд., стер. – М. : Высшая школа, 2003. – 479 с. – Текст : непосредственный.
64. Гольцов, В. Р. Гнойно–некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения / В. Р. Гольцов, В. Е. Савелло, А. М. Бакунов [и др.]. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – № 20 (3) – С.75–83.
65. Горский, В. А. Экспериментальная модель панкреонекроза / В. А. Горский, М. А. Агапов, И. В. Леоненко [и др.]. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – № 19 (1). – С. 103–109.
66. Гранов, А. М. Интервенционная радиология в онкологии (Пути развития) : монография / А. М. Гранов, М. И. Давыдов. – С–Пб. ФОЛИАНТ, 2013. – 545 с. – Текст : непосредственный.
67. Грекова, Н. М. Острый панкреатит: современные концепции хирургического лечения / Н. М. Грекова, Н. Б. Шишменцев, Ю. В. Наймушина, А. Г. Бухвалов. – Текст : электронный // Новости хирургии. – 2020. – № 28 (2). – С. 197–206. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.2.197>
68. Гуляева, Л. Р. Патологические основы формирования толерантности тканей поджелудочной железы к повреждению : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.03.03 / Л. Р. Гуляева; [Место защиты: Морд. Гос. ун–т им. Н.П. Огарева]. – Саранск, 2014. – 18 с. – Текст : электронный.
69. Гюнтер, В. Э. Никелид титана – медицинский материал нового поколения : монография / В. Э. Гюнтер, В. Н. Ходоренко, Ю. Ф. Ясенчук. – Томск : Изд–во. МИЦ, 2006. – 295 с. – Текст : непосредственный.
70. Дарвин, В. В. Этапные эндоскопические секвестрнекрэктомии в лечении больных острым панкреатитом тяжелой степени в фазе септической секвестрации / В. В. Дарвин, С. В. Онищенко, Е. А. Краснов [и др.]. – Текст : электронный // Инфекции в хирургии. – 2018. – № 16 (1–2). – С. 42–43.

71. Дарвин, В. В. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения / В. В. Дарвин, С. В. Онищенко, Е. В. Логинов, А. А. Кабанов. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – № 23 (2). – С. 76–83. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018276-83>
72. Демичев, Н. П. Криохирurgia опухолей костей нижних конечностей : монография / Н. П. Демичев, А. И. Горбатенко. – Астрахань, 2005. – 246 с. – Текст : непосредственный.
73. Дёмин, Д. Б. Малоинвазивный доступ под интраоперационной ультразвуковой навигацией в хирургии жидкостных скоплений брюшной полости и забрюшинного пространства. Опыт разработки и применения / Д. Б. Демин, Ю. Ю. Солодов, А. В. Лайков. – Текст : электронный // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – № 22 (1). – С. 52–56. <https://doi.org/10.17116/endoskop201622152-56>
74. Дёмин, Д. Б. О необходимости переосмысления лечебной тактики при остром панкреатите в массовом хирургическом сознании / Д. Б. Демин, Ю. Ю. Солодов, М. С. Фуныгин [и др.]. – Текст : электронный // Альманах молодой науки. – 2016. – № 3. – С. 37–40.
75. Джексон, А. Д. Руководство по криохирургии для врачей общей практики / А. Д. Джексон. – Текст : электронный // Лечащий врач. – 1999. – № 6. – С. 38–41.
76. Диагностика и хирургическое лечение гнойно–некротических осложнений острого панкреатита. В сборнике: Интраабдоминальная инфекция. Вопросы диагностики и лечения : сб. материалов респ. Науч.–практ. Видеоконф. С междунар. Участием. (Минск, 20 нояб. 2020 г.) / И. С. Довнар, Г. Г. Мармыш, И. В. Хильмончик. – 2020. – С. 44–46. – Текст : электронный.
77. Дибиров, М. Д. Острый панкреатит. Сборник методических рекомендаций «Школы хирургии РОХ». Редакция 1 / М. Д. Дибиров, С. Ф. Багненко, Д. А. Благовестнов [и др.]. – М., 2015. – 94 с. – Текст : электронный.

78. Дибиров, М. Д. Принципы «обрыва» панкреонекроза в скоромощной больнице / М. Д. Дибиров, Л. В. Домарев, Е. А. Шитиков [и др.]. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 1. – С. 73–77. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017173-77>
79. Долецкий, А. С. Экспериментальное исследование криохирургического метода и возможности его применения в детской хирургии : Автореферат дис. На соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 14.00.35 / Моск. Науч.-исслед. Ин-т педиатрии и детской хирургии. – Москва : [б. и.], 1975. – 22 с. – Текст : электронный.
80. Дорохов, С. Д. Регенеративная криотерапия / С. Д. Дорохов. – Текст : электронный // «Достижения криомедицины». – СПб. : Наука, 2001. – С.72–75.
81. Дорошкевич, С. В. Структурные изменения в поджелудочной железе при локальной гипотермии (экспериментальное исследование) / С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич. – Текст : электронный // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – № 4 (14). – С. 89–92.
82. Дорошкевич, С. В. Экспериментальное моделирование острого панкреатита / С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич. – Текст : электронный // Новости хирургии. – 2008. – № 16 (2). – С. 14–21.
83. Дорошкевич, С. В. Изменения поджелудочной железы после локального криовоздействия (экспериментальное исследование) / С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич. – Текст : электронный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – № 1 (25). – С. 45–48.
84. Дорошкевич, С. В. Оценка эффективности криогенного способа моделирования патологии поджелудочной железы / С. В. Дорошкевич, П. Г. Пивченко, Е. Ю. Дорошкевич. – Текст : электронный // Военная медицина. – 2009. – № 2. – С. 126–128.
85. Дорошкевич, С. В. Опыт криомоделирования патологии поджелудочной железы / С. В. Дорошкевич, П. Г. Пивченко, Е. Ю. Дорошкевич. –

Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 8. – С. 52–55.

86. Дронов, А. И. Термометрия процесса локального криовоздействия в биологической ткани на дискретных глубинах: разработка комплекса измерительного интраоперационного термопарного четырехканального (КИИТ–4) / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, Д. И. Хоменко [и др.]. – Текст : электронный // Хирургия. Восточная Европа. – 2018. – № 7 (1). – С. 102–110.

87. Дронов, А. И. Современные хирургические подходы в лечении острого некротического панкреатита / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, А. И. Горлач [и др.]. – Текст : электронный // Хирургия. Восточная Европа. – 2019. – № 1. – С. 26–33.

88. Дурлештер, В. М. Мини–инвазивные хирургические вмешательства в лечении пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени / В. М. Дурлештер, А. В. Андреев, Ю. С. Кузнецов [и др.]. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 4. – С. 30–36. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202004130>

89. Дюжева, Т. Г. Распространенный парапанкреатит определяет тяжесть больных острым панкреатитом в первую неделю заболевания / Т. Г. Дюжева, А. В. Шефер, И. А. Семененко, Т. Б. Шмушкович. – Текст : электронный // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 3 (61). – С. 7–8.

90. Ермолов, А. С. Диагностика и лечение острого панкреатита : монография / А. С. Ермолов, П. А. Иванов, Д. А. Благовестнов [и др.]. – М. : «ВИДАР–М», 2013. – 384 с. – Текст : непосредственный.

91. Ермолов, А. С. Отдаленные результаты лечения тяжелого острого панкреатита / А. С. Ермолов, Д. А. Благовестнов, М. Л. Рогаль, Д. А. Омелянович. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – №10. – С.11–15. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161011–15>

92. Жмакин, А. И. Физические основы криобиологии / А. И. Жмакин. – Текст : электронный // Успехи физических наук. – 2008. – № 178 (3). – С. 243–266.

93. Зайнутдинов, А. М. Клинико–экономический анализ результативности применения различной хирургической тактики в лечении больных с острым панкреатитом / А. М. Зайнутдинов, И. С. Малков. – Текст : электронный // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2016. – № 2. – С. 38–45.
94. Зайнутдинов, А. М. Лечебно–диагностическая лапароскопия в лечении больных острым деструктивным панкреатитом / А. М. Зайнутдинов, И. С. Малков. – Текст : электронный // Практическая медицина. – 2016. – № 5 (97). – С. 77–79.
95. Запорожченко, Б. С. Сравнительная эффективность криодеструкции в лечении гемангиом печени / Б. С. Запорожченко, И. В. Шарапов. – Текст : электронный // Український Журнал Хірургії. – 2010. – № 1. – С. 28–31.
96. Затевахин, И. И. Криодеструкция в хирургическом лечении обширного геморрагического панкреонекроза / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, Г. С. Гиршин [и др.]. – Текст : электронный // Клиническая хирургия. – 1990. – № 11. – С. 28–29.
97. Затевахин, И. И. Панкреонекроз : монография / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, М. Д. Будурова, А. И. Алтунин. – М., 2007. – 223 с. – Текст : непосредственный.
98. Затевахин, И. И. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание : монография / И. И. Затевахин, А. И. Кириенко, В. А. Кубышкин. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – 912 с. – Текст : непосредственный.
99. Затевахин, И. И. Декомпрессия забрюшинной клетчатки в комплексном лечении деструктивного панкреатита / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, Т. Ю. Достуев. – Текст : электронный // Инфекции в хирургии. – 2018. – № 16 (1–2). – С. 52.
100. Зубрицкий, В. Ф. Пункционное лечение панкреонекроза с распространенным парапанкреатитом: за и против / В. Ф. Зубрицкий, А. С. Ко-

валев, А. Б. Земляной. – Текст : электронный // Медицинский вестник МВД. – 2019. – № 1 (98). – С. 21–23.

101. Зурнаджьянц, В. А. Острый панкреатит, диагностика и прогноз / В. А. Зурнаджьянц, Э. А. Кчибеков, М. А. Сердюков [и др.]. – Текст : электронный // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 4. – С. 42–44.

102. Ившин, В. Г. Чрескожное лечение больных с панкреонекрозом и распространённым парапанкреатитом : монография / В. Г. Ившин, М. В. Ившин. – Тула : Гриф и К, 2013. – 128 с. – Текст : непосредственный.

103. Ившин, В. Г. Оригинальные инструменты и методики чрескожного лечения больных панкреонекрозом и распространённым парапанкреатитом / В. Г. Ившин, М. В. Ившин, И. В. Малафеев [и др.]. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – № 19 (1). – С. 30–39.

104. Иголкина, Л. А. Применение криохирургической технологии в лечении острого панкреатита / Л. А. Иголкина, С. С. Маскин, В. В. Александров // В кн. : Криохирurgia. Под ред. А. Ш. Ревшвили, А. В. Чжао, Д. А. Ионкина. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2019. – С. 284–309. – Текст : непосредственный.

105. Иголкина, Л. А. Экспериментальные морфологические предпосылки применения криотехнологии в лечении панкреонекроза / Л. А. Иголкина, А. В. Смирнов, С. С. Маскин [и др.]. – Текст : электронный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 7 (142). – С. 142–146.

106. Инфицированный панкреонекроз и специфика его лечения. В сборнике: Фундаментальная наука в современной медицине 2020. Материалы сателлитной научно–практической конференции студентов и молодых ученых. Под редакцией А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича, Т. В. Горлачевой, Ф. И. Висмонта (БГМУ, Минск, 05.01–12.02.2020) / А. С. Абызбаева, Г. К. Байкосова, Е. В. Сенькина, Р. Р. Файзулина. – 2020. – С. 13–17. – Текст : электронный.

107. Ионкин, Д. А. Этапы развития криохирургии / Д. А. Ионкин, С. В. Кунгурцев, А. В. Чжао. – Текст : электронный // Высотехнологическая медицина. – 2014. – № 1. – С. 4–15.
108. Ионкин, Д. А. Технические особенности и результаты применения криодеструкции при раке поджелудочной железы / Д. А. Ионкин, Ю. А. Степанова, А. Б. Шуракова, А. В. Чжао. – Текст : электронный // Клиническая практика. – 2016. – № 3 (27). – С. 24–35.
109. Ионкин, Д. А. Криодеструкция при местнораспространенном раке поджелудочной железы / Д. А. Ионкин, Н. А. Карельская, Ю. А. Степанова [и др.]. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – № 23 (2). – С. 37–49. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018237-49>
110. Ионкин, Д. А. Криохирургическое лечение метастатического поражения поджелудочной железы / Д. А. Ионкин, Ю. А. Степанова, Ю. С. Гальчина [и др.]. – Текст : электронный // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2020. – № 1 (72). – С. 20–35. <https://doi.org/10.17223/1814147/72/03>
111. Исаков, Ю. Ф. Перспективы применения низких температур в детской хирургии / Ю. Ф. Исаков, В. И. Гераськин, В. В. Шафранов, В. Г. Резницкий. – Текст : электронный // Хирургия. – 1984. – № 7. – С. 122–123.
112. Каприн, И. А. Хирургическое лечение и осложнения операций при остром панкреатите тяжелого течения / И. А. Каприн, З. Э. Эльдарова, В. П. Глабай. – Текст : электронный // Исследования и практика в медицине. – 2018. – № 5 (4). – С. 72–81. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-4-7>
113. Кандель, Э. И. Усовершенствование методики локального замораживания подкорковых структур при стереотаксических операциях на головном мозге / Э. И. Кандель, А. В. Кукин, А. И. Шальников, М. Л. Шик. – Текст : электронный // Вопросы нейрохирургии. – 1962. – № 4. – С. 51–54.
114. Кандель, Э. И. Криохирургия : монография / Э. И. Кандель. – М.: Медицина, 1974. – 301 с. – Текст : непосредственный.

115. Кандель, Э. И. Итоги развития криохирургии и перспективы дальнейших исследований / Э. И. Кандель, Д. Р. Чирешкин, А. И. Шальников. – Текст : электронный // Вестник АН СССР. – 1978. – № 3. – С. 3–13.
116. Капрельянц, А. С. Ультраструктура ткани печени *in vivo* при локальном действии низких температур. Сообщение 1. Электронно-микроскопический и стереометрический анализ гепатоцитов при охлаждении до -30°C / А. С. Капрельянц, Л. Н. Марченко, И. П. Матяш. – Текст : электронный // Криобиология и криомедицина. – 1984. – № 14. – С. 66–71.
117. Климов, А. Е. Роль миниинвазивных вмешательств в лечении тяжелого острого панкреатита / А. Е. Климов, М. Самара. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – № 3. – С. 17–19. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16636>
118. Клиническая эффективность применения локального криовоздействия при инфицированном панкреонекрозе. В сборнике: Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии Материалы XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Под редакцией В. А. Вишневого, С. Ф. Багненко, Ю. А. Степановой / Л. А. Иголкина, С. С. Маскин, В. В. Александров [и др.]. – 2017. – С. 67–68. – Текст : электронный.
119. Ковалев, Г. А. Морфологическая характеристика ран, вызванных криодеструкцией / Г. А. Ковалев, И. О. Ищенко, О. В. Наумова, Б. П. Сандомирский. – Текст : электронный // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – № 22 (219). – С. 107–114.
120. Кожанова, Т. Г. Патоморфологические особенности репарации острого панкреонекроза при различных его формах / Т. Г. Кожанова, Ж. Ж. Муханов. – Текст : электронный // Аллея науки. – 2020. – № 12 (51). – С. 135–138.
121. Козлов, В. А. Абдоминализация поджелудочной железы, бурсооментоскопия и локальная гипотермия в лечении острого панкреатита : моно-

графия / В. А. Козлов, В. И. Стародубов. – Свердловск : Изд-во Урал. ун-та, 1988. – 155 с. – Текст : непосредственный.

122. Комкова, Т. Б. Крихирургическое лечение хронического болевого панкреатита: современные аспекты / Т. Б. Комкова, Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин. – Текст : электронный // Бюллетень Сибирской медицины. – 2012. – № 11 (4). – С. 111–115.

123. Кондратенко, П. Г. Острый панкреатит : монография / П. Г. Кондратенко, А. А. Васильев, М. В. Конькова. – Донецк : Изд-во «Новий світ», 2008. – 352 с. – Текст : непосредственный.

124. Королёв, М. П. Миниинвазивное лечение панкреатогенных абдоминальных абсцессов / М. П. Королёв, Р. Г. Аванесян, Е. А. Михайлова [и др.]. – Текст : электронный // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – № 175 (1). – С. 83–87.

125. Корольков, А. Ю. Локальная гипотермия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита / А. Ю. Корольков, А. Е. Климов, А. Б. Морозова. – Текст : электронный // Российский медицинский журнал. – 2010. – № 16 (4). – С. 35–37.

126. Корпан, Н. Н. Криоонкология: расшифровка биологического ответа живого организма на воздействие ультранизких температур / Н. Н. Корпан, К. Сюй, Х. Исода. – Текст : электронный // Хирургия. Восточная Европа. – 2019. – № 8 (1). – С. 41–56.

127. Коханенко, Н. Ю. Минимально инвазивные вмешательства в лечении острого панкреатита / Н. Ю. Коханенко, А. А. Кашинцев, С. В. Петрик [и др.]. – Текст : электронный // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – № 7 (1). – С. 170–171.

128. Коченов, В. И. Криологическая профилактическая онкология : краткое учеб. и метод. пособие для врачей и студентов / В. И. Коченов. – Нижний Новгород, 2003. – 91 с. – Текст : непосредственный.

129. Красильников, Д. М. Хирургическая тактика при панкреонекрозе и его осложнениях / Д. М. Красильников, А. В. Абдульянов, И. В. Зайнуллин

[и др.]. – Текст : электронный // Казанский медицинский журнал. – 2016. – № 97 (6). – С. 898–903. <https://doi.org/10.17750/KMJ2016–898>

130. Крихирургические технологии в лечении панкреонекроза. В сборнике: Материалы научно–практической конференции «Неотложная медицинская помощь 2020». НПО ВМ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ (16–17 июля 2020 года, Москва) / Л. А. Иголкина, С. С. Маскин, С. А. Петренко [и др.]. – 2020. – С. 66–67. – Текст : электронный.

131. Кубышкин, В. А. История крихирургии / В. А. Кубышкин, Д. А. Ионкин, С. В. Кунгурцев, А. В. Чжао. – Текст : электронный // Хирургия. – 2015. – № 5. – С. 62–74. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015562–74>

132. Кузнецов, Н. А. Лапароскопическое дренирование брюшной полости при стерильном деструктивном панкреатите / Н. А. Кузнецов, Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева [и др.]. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2009. – № 8. – С.29–33.

133. Кулезнёва, Ю. В. Чрескожные вмешательства при гнойно–некротических осложнениях панкреонекроза / Ю. В. Кулезнёва, О. В. Мороз, Р. Е. Израилов [и др.]. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – № 20 (2). – С. 90–97. <https://doi.org/10.16931/1995–5464.2015290–97>

134. Куликов, Д. В. Нерешенные вопросы лечения острого деструктивного панкреатита / Д. В. Куликов, А. Ю. Корольков, В. П. Морозов, А. А. Ваганов. – Текст : электронный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – № 12 (2). – С. 134–140.

135. Кунгурцев, С. В. Крихирургическая аппаратура / С. В. Кунгурцев, Н. Г. Газизов. – Текст : электронный // Высокотехнологическая медицина. – 2014. – № 1. – С. 16–22.

136. Курбонов, К. М. Чрескожные пункционно–дренирующие вмешательства под ультразвуковым контролем по поводу жидкостных скоплений при остром панкреатите / К. М. Курбонов, К. Р. Назирбоев. – Текст : элек-

тронный // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2019. – № 178 (4). – С. 26–28. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-4-26-28>

137. Курзанов, А. Н. Эффекты криовоздействия на поджелудочную железу / А. Н. Курзанов. – Текст : электронный // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12 (4). – С. 340–344.

138. Курзанов, А. Н. Патофизиологические аспекты экспериментального криомоделирования патологических состояний поджелудочной железы / А. Н. Курзанов, Н. В. Заболотских, В. В. Мясникова, А. В. Шестопапов. – Текст : электронный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 6 (161). – С. 97–100.

139. Лапароскопия в диагностике и лечении острого деструктивного панкреатита. В сборнике: Интраабдоминальная инфекция. Вопросы диагностики и лечения : сб. материалов респ. науч.–практ. видеоконф. с междунар. участием. (Минск, 20 нояб. 2020 г.) / В. Н. Колоцей, И. И. Климович, В. П. Страпко. – 2020. – С. 66–68. – Текст : электронный.

140. Лечение стерильных жидкостных скоплений при остром некротическом панкреатите: необходима ли интервенция? Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ: под редакцией В. А. Вишневого, Э. И. Гальперина, Ю. А. Степановой [и др.]. (2015) / С. Н. Чуклин, И. В. Осмиловская, О. Б. Усач. – Издательство: Самарский государственный медицинский университет, 2015. – С. 165–166.

141. Литвин, А. А. Инфицированный панкреонекроз : монография / А. А. Литвин. – М.: Интеграция, 2011. – 240 с. – Текст : непосредственный.

142. Майоров, В. М. Нутритивный статус больных при остром деструктивном панкреатите и его коррекция : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / В. М. Майоров ; Белорус. гос. мед. ун–т. – Минск, 2008. – 23 с. – Текст : электронный.

143. Максимов, М. А. Применение эндоскопического криоаппликатора из никелида титана при операциях на печени : автореферат дис. ... канди-

дата медицинских наук : 14.01.17 / М. А. Максимов; [Место защиты: Сиб. гос. мед. ун–т МЗ РФ]. – Томск, 2016. – 22 с. – Текст : электронный.

144. Малеткина, Т. Ю. Криогенный аппликатор / Т.Ю. Малеткина, А. В. Староха, В. Э. Гюнтер [и др.]. // Авторское свидетельство СССР. – SU 1616628, М. – 1990. – Текст : электронный.

145. Маркелова, Н. М. Профилактика и лечение инфицированного панкреонекроза : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Н. М. Маркелова; [Место защиты: ГОУВПО "Красноярская государственная медицинская академия"]. – Красноярск, 2005. – 121 с. – Текст : электронный.

146. Мартынов, Б. В. Комбинированное хирургическое лечение глиальных новообразований головного мозга с использованием комплекса современных методов нейровизуализации в военных лечебных учреждениях : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.18 / Б. В. Мартынов; [Место защиты: ГОУ ВПО «Военно–медицинская академия»]. – Санкт–Петербург, 2012. – 210 с. – Текст : электронный.

147. Маскин, С. С. Локальное криовоздействие на поджелудочную железу при панкреонекрозе: результаты экспериментального исследования / С. С. Маскин, В. В. Александров, С. А. Петренко, Л. А. Иголкина. – Текст : электронный // Acta biomedica scientifica. – 2022. – № 7 (1). – С. 208–219. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022–7.1.24>

148. Мауда, Шади Лотф Али. Оценка эффективности и оптимизация методов диагностики инфицированного панкреонекроза : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Ш. Л. А. Мауда; [Место защиты: Смол. гос. мед. акад.]. – Смоленск, 2009. – 19 с. – Текст : электронный.

149. Махнев, А. В. Динамика патоморфологических изменений в тканях поджелудочной железы при лечении открытой травмы поджелудочной железы с применением сверхнизких температур в эксперименте / А. В. Махнев, В. М. Мусин, О. А. Молокова [и др.]. – Текст : электронный // Медицинская наука и образование Урала. – 2005. – №1. – С 74–76.

150. Мерзликин, Н. В. История развития криохирургии в Сибири / Н. В. Мерзликин, Т. Б. Комкова, В. Ф. Цхай [и др.]. – Текст : электронный // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – №18 (3). – С. 175–182. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-175-182>
151. Мерзликин, Н. В. Панкреатит : монография / Н. В. Мерзликин, Н. А. Бражникова, В. Ф. Цхай [и др.]. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 528 с. – Текст : непосредственный.
152. Мизгирёв, Д. В. Осложнения и летальность при миниинвазивном лечении острого некротического панкреатита / Д. В. Мизгирёв, Б. Л. Дуберман, А. М. Эпштейн [и др.]. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – № 19 (2). – С. 66–71.
153. Мизгирёв, Д. В. Острый некротический панкреатит – причины летальных исходов: одноцентровое ретроспективное исследование / Д. В. Мизгирёв, В. В. Кремлёв, Л. А. Неледова [и др.]. – Текст : электронный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – № 12 (1). – С. 29–37.
154. Мизгирёв, Д. В. Гибридное лечение острого тяжёлого билиарного некротического панкреатита, осложнённого абдоминальным сепсисом и некротическими и жидкостными скоплениями в брюшной полости / Д. В. Мизгирёв, А. М. Эпштейн, С. С. Поздеев [и др.]. – Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №174 (2). – С. 99–104.
155. Михайлузов, С. В. Миниинвазивные вмешательства под контролем УЗИ при панкреонекрозе / С. В. Михайлузов, Е. В. Моисеев, Р. Ю. Тронин. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – № 19 (2). – С. 72–78.
156. Морозова, А. Б. Применение локальной гипотермии поджелудочной железы в комплексном лечении больных с острым деструктивным панкреатитом. : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / А. Б.

Морозова; [Место защиты: ГОУВПО «Российский университет дружбы народов»]. – Москва, 2011. – 70 с.: ил. – Текст : электронный.

157. Мусин, В. М. Лечение открытой травмы поджелудочной железы с применением воздействия сверхнизких температур (экспериментальное исследование) : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / В. М. Мусин; [Место защиты: ГОУВПО «Тюменская государственная медицинская академия»]. – Тюмень, 2005. – 119 с. – Текст : электронный.

158. Нестеренко, Ю. А. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита : монография / Ю. А. Нестеренко, В. В. Лаптев, С. В. Михайлуков. – М. : ООО «БИНOM–Пресс», – 2004. – 304 с. – Текст : непосредственный.

159. Нестеров, А. В. Острый панкреатит : монография / А. В. Нестеров. – Пенза : ИП Соколов А.Ю., 2014. – 95 с. – Текст : непосредственный.

160. Омелянович, Д. А. Оценка отдаленных результатов лечения тяжелого острого панкреатита / Д. А. Омелянович, А. С. Ермолов, П. А. Иванов [и др.]. – Текст : электронный // Хирург. – 2015. – № 3. – С. 41–49.

161. Острая гипотермия при криохирургических операциях. Достижения криомедицины. Междунар. симп. г. Санкт–Петербург, 7–8 июня 2001 г. / Г. Г. Прохоров, Д. А. Гранов, С. И. Морозова [и др.]. – 2001. – С. 52–55.

162. Острый панкреатит. Клинические рекомендации. Российское общество хирургов. Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ / В. А. Кубышкин, И. И. Затевахин, С. Ф. Багненко [и др.]. – Москва, 2019. – 30 с. – Текст : электронный.

163. Охрименко, Г. И. Комплексное лечение острого панкреатита с использованием миниинвазивных хирургических вмешательств / Г. И. Охрименко, Н. Г. Головкин, В. А. Грушка [и др.]. – Текст : электронный // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – № 3 (90). – С. 51–55.
<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.3.44485>

164. Панов, В. П. Диагностика и комплексное лечение острого парапанкреатита : монография / В. П. Панов. – СПб., 2006. – 347 с. – Текст : непосредственный.

165. Парамонова, Л. М. Криохирurgia печени в эксперименте / Л. М. Парамонова // «Достижения криомедицины». – СПб. : Наука, 2001. – С.47–50.
166. Пельц, В. А. Современное состояние диагностики и хирургического лечения острого панкреатита / В. А. Пельц. – Текст : электронный // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – №25 (4). – С. 27–32.
167. Повторные операции у больных, перенесших острый некротический панкреатит : материалы съезда IX Всероссийского съезда хирургов (Волгоград, 20–22 сентября 2000 г.) / М. В. Данилов, В. П. Глабай, В. И. Макарова, А. Е. Кустов. – Волгоград, 2000. – С. 35–36. – Текст : электронный.
168. Подолужный, В. И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении / В. И. Подолужный. – Текст : электронный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – № 2 (4). – С. 62–71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-4-62-71>
169. Полянцев, А. А. Оптимизация лечения больных острым деструктивным панкреатитом на ранних этапах заболевания / А. А. Полянцев, В. А. Иевлев, А. Е. Бубликов [и др.]. – Текст : электронный // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2017. – № S1. – С. 1679–1680.
170. Прудков, М. И. Минимально инвазивная хирургия некротизирующего панкреатита : пособие для врачей / М. И. Прудков, А. М. Шулутко, Ф. В. Галимзянов [и др.]. – Екатеринбург: «ЭКС–Пресс». – 2001. – 37с. – Текст : непосредственный.
171. Пугаев, А. В. Острый панкреатит : монография / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. – Москва : ИНФРА–М, 2019. – 263 с. – Текст : непосредственный.
172. Пути улучшения хирургической помощи при остром панкреатите. В сборнике: Интраабдоминальная инфекция. Вопросы диагностики и лечения : сб. материалов респ. науч.–практ. видеоконф. с междунар. участием. (Минск, 20 нояб. 2020 г.) / Г. Г. Кондратенко, А. П. Василевич, О. А. Куделич [и др.]. – 2020. – С. 72–74. – Текст : электронный.

173. Пушкаръ, Н. С. Введение в криобиологию : монография / Н. С. Пушкаръ, А. М. Белоус. – Киев : Наукова думка, 1975. – 343 с. – Текст : непосредственный.

174. Пушкаръ, Н. С. Актуальные проблемы криобиологии / [Ю. А. Иткин, Р. Клен, Г. С. Лобынцева и др.]; Под общ. ред. Н. С. Пушкаря, А. М. Белоуса. – Киев : Наук. думка, 1981. – 606 с. – Текст : непосредственный.

175. Пушкаръ, Н. С. Теоретические и практические вопросы криохирургии / Н. С. Пушкаръ, Б. П. Сандомирский. – Текст : электронный // Криобиология и криомедицина. – 1982. – № 10. – С. 47–58.

176. Пчелинцева, Е. В. Патогенетическое обоснование применения сверхнизких температур при резекции печени по поводу очаговых образований : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.03.03 / Е. В. Пчелинцева; [Место защиты: Сиб. гос. мед. ун–т МЗ РФ]. – Томск, 2015. – 23 с. – Текст : электронный.

177. Рахимов, Р. Р. Комплексный подход к диагностике и лечению инфицированного панкреонекроза / Р. Р. Рахимов. – Текст : электронный // Пермский медицинский журнал. – 2016. – № 33 (6). – С. 36–41.

178. Ревешвили, А. Ш. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы / А. Ш. Ревешвили, А. Г. Кригер, В. А. Вишневский [и др.]. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2018. – № 9. – С. 5–14. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20180915>

179. Ревешвили, А. Ш. Криохирургия : монография / А. Ш. Ревешвили, А. В. Чжао, Д. А. Ионкин. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2019. – 376 с. – Текст : непосредственный.

180. Ревешвили, А. Ш. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации / А. Ш. Ревешвили, А. В. Федоров, В. П. Сажин, В. Е. Оловянный. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2019. – № 3 (1). – С. 88–97. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>

181. Ризаев, К. С. Исходы хирургического лечения деструктивных форм острого панкреатита / К. С. Ризаев, Ш. Э. Байназаров, А. Т. Эрметов [и

др.]. – Текст : электронный // Вестник экстренной медицины. – 2016. – № 3. – С. 24–28.

182. Родоман, Г. В. Тактика хирургического лечения острого некротического панкреатита в асептическую фазу заболевания / Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева. – Текст : электронный // Хирург. – 2017. – № 8 (155). – С. 3–20.

183. Родоман, Г. В. Риск малоинвазивных вмешательств при тяжелом остром панкреатите / Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева. – Текст : электронный // Хирург. – 2018. – №1–2. 3–4 (161). – С. 33–42.

184. Роль малоинвазивных вмешательств под ультразвуковой навигацией у больных с острым тяжелым панкреатитом. В сборнике: Наука и инновации XXI века. Сборник статей по материалам VI Всероссийской конференции молодых ученых, в 3 т. (Сургут, 2020 г.) / И. В. Мозжегорова, А. В. Степанов, Д. С. Яковлев. – 2020. – С. 83–84. – Текст : электронный.

185. Русинов, В. М. Поперечная лапаротомия при лечении инфицированного панкреонекроза / В. М. Русинов, А. В. Патласов, В. А. Бахтин. – Текст : электронный. // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – № 21 (3). – С. 75–82. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016375-82>

186. Рыбаков, Г. С. Эндоскопические технологии в лечении острого деструктивного панкреатита / Г. С. Рыбаков, В. П. Ивлев, Р. М. Шихахмедов, М. С. Нурбагомедов. – Текст : электронный // Инфекции в хирургии. – 2018. – № 16 (1–2). – С. 48–49.

187. Савельев, В. С. Панкреонекрозы : монография / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 264 с. – Текст : непосредственный.

188. Савельев, В. С. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения – 2-е изд.: методические рекомендации / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов [и др.]. – М., 2008. – 211 с. – Текст : непосредственный.

189. Саганов, В. П. Актуальные задачи диагностики и лечения стерильного и инфицированного панкреонекроза / В. П. Саганов, В. Е. Хитрихе-

ев, А. Г. Мондодоев, К. Ж. Маланов [и др.]. – Текст : электронный // Вестник бурятского государственного университета. – Д/2012. – С. 231–235.

190. Салахов, Е. К. Лечение панкреонекроза, осложненного распространенным перитонитом / Е. К. Салахов, А. П. Власов. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 5. – С. 27–30. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017527-30>

191. Салимов, Д. С. Методы хирургического лечения и послеоперационные осложнения при остром тяжёлом панкреатите / Д. С. Салимов, А. Р. Достиев, С. Г. Али–Заде [и др.]. – Текст : электронный // Вестник Авиценны. – 2019. – № 21 (2). – С. 314–320. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-2-314-320>

192. Сало, В. Н. Криохирургия опухолей печени / В. Н. Сало. – Текст : электронный // «Достижения криомедицины». – СПб. : Наука, 2001. – С.62–66.

193. Самойлов, В. А. Опыт использования криодеструкции в лечении метастатического рака печени / В. А. Самойлов, Ю. Л. Салюков, А. А. Гладенко. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – №3 (3). – С. 326.

194. Седаков, И. Е. История развития криохирургии / И. Е. Седаков, А. А. Чистяков, А. И. Глазков. – Текст : электронный // «Новообразование» (Neoplasm). – 2019. – № 11 (2). – С. 52–57. <https://doi.org/10.26435/neoplasm.v11i2.264>

195. Силантьев, В. А. Возможности современной криомедицины / В. А. Силантьев, С. В. Мовергоз // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 9. – С. 199–201. – Текст : электронный.

196. Ситкин, С. И. Современные подходы к лечению острого панкреатита (обзор международных рекомендаций) / С. И. Ситкин, В. Н. Силаев, Е. Ю. Бозова, С. И. Токарева. – Текст : электронный // Тверской медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 14–24.

197. Скутова, В. А. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики и комплексного лечения / В. А. Скутова, А. И. Данилов, Ж. А. Феоктистова. – Текст : электронный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – № 15 (2). – С. 78–84.

198. Слета, И. В. Начальные изменения микроциркуляции печени крыс после локальных криовоздействий / И. В. Слета. – Текст : электронный // Криобиология. – 1986. – № 2. – С. 48.

199. Соболев, Ю. А. Опыт лечения абсцессов брюшной полости и забрюшинного пространства методом пункционного дренирования под ультразвуковым наведением / Ю. А. Соболев, Д. Б. Демин, Ю. Ю. Солодов, М. С. Фуныгин. – Текст : электронный // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 3 (61). – С. 106–107.

200. Современные хирургические технологии в лечении больных острым панкреатитом средней степени тяжести. В сборнике: Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере. Сборник материалов V Всероссийской научно–практической конференции / И. В. Мозжегорова, В. В. Дарвин, Е. А. Краснов, Т. В. Девяткина. – 2020. – С. 204–209. – Текст : электронный.

201. Совцов, С. А. Острый панкреатит – различные оперативные подходы при лечении его осложнений / С. А. Совцов. – Текст : электронный // Инфекции в хирургии. – 2018. – № 16 (1–2). – С. 52–53.

202. Совцов, С. А. Оптимизация хирургической тактики лечения больных со стерильным панкреонекрозом с использованием эндохирургических технологий / С. А. Совцов. – Текст : электронный // Эндоскопическая хирургия. – 2019. – № 25 (2). – С. 21–25.
<https://doi.org/10.17116/endoskop20192502121>

203. Созонов, А. И. Лечение полного поперечного разрыва поджелудочной железы с использованием криоаппликации (экспериментальное исследование) : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / А. И.

Созонов; [Место защиты: ГОУВПО «Тюменская государственная медицинская академия»]. – Тюмень, 2006. – 143 с. – Текст : электронный.

204. Соколов, Л. П. Крихирургия в ортопедии : монография / Л. П. Соколов, Н. В. Загородний, В. П. Терешенков. – М: Издательство РУДН, 2001. – 165 с. – Текст : непосредственный. <https://doi.org/10.12737/11855>

205. Солодов, Ю. Ю. Лечение панкреонекроза с учетом утвержденных клинических рекомендаций / Ю. Ю. Солодов, Д. Б. Демин, М. С. Фуныгин, Ю. А. Соболев. – Текст : электронный // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 3 (61). – С. 20–21.

206. Старков, Ю. Г. Крихирургия очаговых поражений печени / Ю. Г. Старков, В. А. Вишневский, К. В. Шишин. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – № 2 (2). – С. 28–34.

207. Стрелин, С. А. Лечение ран печени при помощи сверхнизких температур с применением криоаппликатора из пористого никелида титана (экспериментальное исследование): дис. канд. мед. наук / С. А. Стрелин. Тюмень, 2004. – 127 с. – Текст : электронный.

208. Стяжкина, С. Н. Панкреонекроз, как осложнение острого панкреатита / С. Н. Стяжкина, С. Л. Лунина, А. Р. Камышова. – Текст : электронный // Проблемы науки. – 2016. – № 11 (12). – С. 46–48.

209. Стяжкина, С. Н. Осложнения острого панкреатита / С. Н. Стяжкина, М. А. Булатова, Д. А. Гырдымова. – Текст : электронный // Вестник науки. – 2018. – № 3 (9). – С. 179–181.

210. Стяжкина, С. Н. Проблема острого деструктивного панкреатита в неотложной хирургии (обзор литературы) / С. Н. Стяжкина, А. Р. Ахмадеева, Т. О. Окорокова, Н. Х. Хайдарова. – Текст : электронный // Modern Science. – 2020. – № 12 (2). – С. 257–261.

211. Стяжкина, С. Н. Патоморфологические изменения при остром экспериментальном панкреатите и способы их коррекции и профилактики / С. Н. Стяжкина, Н. А. Кирьянов, А. Ю. Михайлов [и др.]. – Текст : электрон-

ный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 180 (8). – С. 103–106. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-esg-180-8-103-106>

212. Сыщиков, Д. С. Тактика хирургического лечения больных с острым панкреатитом / Д. С. Сыщиков. – Текст : электронный // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 1 (S1). – С. 255–257.

213. Тарабарин, С. А. Хирургическое лечение повреждений паренхиматозных органов с использованием конструкций из материалов с памятью формы / С. А. Тарабарин // Имплантанты с памятью формы. – 1996, – № 1–2. – С. 52–66.

214. Толстой, А. Д. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит : монография / А. Д. Толстой, Р. А. Сопия, В. Б. Красногоров [и др.]. – СПб.: Гиппократ, 1999. – 128 с. – Текст : непосредственный.

215. Толстой, А. Д. Парапанкреатит (этиология, патогенез, диагностика, лечение) : монография / А. Д. Толстой, В. П. Панов, В. Б. Красногоров [и др.]. – СПб., 2003. – 256 с. – Текст : непосредственный.

216. Топузов, Э. Э. Хирургическое лечение острого панкреатита: возможности чрескожного дренирования / Э. Э. Топузов, В. К. Балашов, Б. Г. Цатинян [и др.]. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 8. – С. 91–94. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017891-94>

217. Топузов, Э. Э. Миниинвазивные вмешательства в комплексном лечении острого панкреатита / Э. Э. Топузов, В. К. Балашов, Э. Г. Топузов, Б. Г. Цатинян. – Текст : электронный // Скорая медицинская помощь. – 2019. – № 20 (1). – С. 46–52. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2019-20-1-46-52>

218. Трубачева, А. В. Возможности диагностического алгоритма и малоинвазивных методов лечения пациентов с панкреонекрозом в зависимости от тяжести заболевания / А. В. Трубачева, В. Т. Долгих, Ю. В. Кузнецов. – Текст : электронный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 1 (63). – С. 33–37.

219. Федоров, В. Д. Современные возможности криохирургии (обзор литературы) / В. Д. Федоров, Х. Ф. Гуреева, М. Б. Мейтур. – Текст : элек-

тронный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 1973. – № 2. – С. 131–136.

220. Федоровский, В. В. Подход к выбору метода лечения при стерильном остром панкреатите / В. В. Федоровский. – Текст : электронный // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 5. – С. 38–43.

221. Филин, В. И. Неотложная панкреатология: справочник для врачей / В. И. Филин, А. Л. Костюченко. – СПб.: Питер. – 1994. – 416 с. – Текст : непосредственный.

222. Филюрин, М. Д. Автономные криоаппликаторы из пористого никелида титана в лечении предрака губы и слизистой оболочки полости рта / М. Д. Филюрин, П. Г. Сысолятин, В. Э. Гюнтер. – Текст : электронный // Стоматология. – 1997. – № 4. – С. 18–20.

223. Ханевич, М. Д. Криохирургия рака поджелудочной железы : монография / М. Д. Ханевич, Г. М. Манихас. – СПб. : Аграф+, 2011. – 226 с. – Текст : непосредственный.

224. Ханевич, М. Д. Криохирургия неоперабельных форм рака поджелудочной железы / М. Д. Ханевич, Г. М. Манихас, Р. В. Фадеев [и др.]. – Текст : электронный // Вестник Международной академии холода. – 2012. – № 2. – С. 46–49.

225. Ханевич, М. Д. Влияние локального криовоздействия на морфофункциональное состояние поджелудочной железы / М. Д. Ханевич, Г. М. Манихас, К. В. Федосенко [и др.]. – Текст : электронный // Вестник Международной академии холода. – 2013. – № 2. – С. 73–75.

226. Хорошилов, М. Ю. Особенности хирургической тактики у больных с молниеносным течением острого панкреатита тяжелой степени : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / М. Ю. Хорошилов. Самара, 2020. – 225 с. – Текст : электронный.

227. Хубутя, М. Ш. Хирургические технологии минимально инвазивного лечения острого тяжелого панкреатита : методические рекомендации №9 / М. Ш. Хубутя. – М., 2017. – 40 с. – Текст : непосредственный.

228. Цеймах, Е. А. Опыт применения миниинвазивных и «открытых» вмешательств у больных острым панкреатитом / Е. А. Цеймах, В. А. Бомбизо, П. Н. Булдаков [и др.]. – Текст : электронный // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – № 19 (3). – С. 87–91.

229. Цеймах, Е. А. Патогенетические подходы в лечении больных острым тяжелым панкреатитом / Е. А. Цеймах, В. А. Бомбизо, П. Н. Булдаков, А. А. Аверкина. – Текст : электронный // Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б. В. Петровского. – 2019. – № 7 (2). – С. 60–65.
<https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-12008>

230. Цеймах, Е. А. Отдаленные результаты лечения и качество жизни больных, оперированных по поводу острого панкреатита тяжелой степени / Е. А. Цеймах, В. А. Бомбизо, П. Н. Булдаков [и др.]. – Текст : электронный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – № 15 (1). – С. 77–80.
<https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15017>

231. Цхай, Б. В. Сравнительный анализ эффективности различных оперативных методов лечения острого панкреатита / Б. В. Цхай, Е. А. Толеубаев, А. Е. Алибеков [и др.]. – Текст : электронный // Медицина и экология. – 2018. – № 4 (89). – С. 91–94.

232. Цыганов, Д. И. Теплофизические аспекты криохирургии : монография / Д. И. Цыганов ; Федер. агентство по здравоохранению и соц. развитию, Гос. образоват. учреждение доп. проф. образования Рос. мед. акад. последиплом. образования. – Москва : Рос. мед. акад. последиплом. образования, 2005 (Тип. РМАПО). – 180 с. – Текст : непосредственный.

233. Цыганов, Д. И. Криомедицина. Процессы и аппараты : монография / Д. И. Цыганов. – Москва : «Сайнс-Прейс», 2011. – 303 с. – Текст : непосредственный.

234. Чжао, А. В. Перспективы развития криохирургии при злокачественных поражениях печени и поджелудочной железы / А. В. Чжао, Д. А. Ионкин. – Текст : электронный // Высокотехнологическая медицина. – 2016. – № 2. – С. 5–16.

235. Чжао, А. В. Криодеструкция рака поджелудочной железы / А. В. Чжао, Д. А. Ионкин, Ю. А. Степанова, А. Б. Щуракова. – Текст : электронный // Высотехнологическая медицина. – 2016. – № 3 (1). – С. 4–17.
236. Чжао, А. В. Мониторинг иммунного статуса при криодеструкции злокачественных опухолей поджелудочной железы / А. В. Чжао, В. М. Земсков, М. Н. Козлова [и др.]. – Текст : электронный // Высотехнологическая медицина. – 2017. – № 4. – С. 5–11.
237. Шабунин, А. В. Сочетание малотравматичных способов секвестрэктомии в лечении пациента с инфицированным панкреонекрозом / А. В. Шабунин, М. М. Тавобилов, А. Ю. Лукин [и др.]. – Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 184 (12). – С. 119–123. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-119-123>
238. Шабунин, А. В. Опыт применения видеоассистированной ретроперитонеоскопической секвестрэктомии / А. В. Шабунин, А. Ю. Лукин, Д. В. Шиков, А. А. Колотильщиков. – Текст : электронный // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – №23 (4). – С. 93–99.
239. Шалаева, Т. И. Лечение острого некротического панкреатита в асептическую фазу заболевания: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.17 / Т. И. Шалаева; [Место защиты: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»], 2019. – 314 с. – Текст : электронный.
240. Шалимов, А. А. Гипотермия в хирургии поджелудочной железы / А. А. Шалимов, С. А. Шалимов. – Текст : электронный // Клиническая хирургия. – 1982. – № 11. – С. 1–7.
241. Шалимов, А. А. Парциальная резекция головки поджелудочной железы / А. А. Шалимов, С. А. Шалимов, Ю. З. Лившиц. – Текст : электронный // Вестник хирургии. – 1988. – №9. – С. 30–32.
242. Шалимов, А. А. Современные тенденции в диагностике и лечении острого панкреатита / А. А. Шалимов, М. Е. Ничитайло, А. Н. Литвиненко. – Текст : электронный // Клінічна хірургія. – 2006. – № 6. – С. 12–20.

243. Шалимов, А. И. Криодеструктор предстательной железы / А. И. Шалимов, Н. А. Зюкин, В. А. Гдовский [и др.]. – Текст : электронный // Медицинская техника. – 1970. – № 2. – С. 55–57.
244. Шалимов, С. А. Руководство по экспериментальной хирургии / С. А. Шалимов, А. П. Радзиховский, Л. В. Кейсевич. – М. : Медицина, 1989. – 272 с. – Текст : непосредственный.
245. Шалимов, С. А. Криохирургический метод лечения острого панкреатита / С. А. Шалимов, А. А. Литвиненко, А. М. Ишанкулов. – Текст : электронный // Клиническая хирургия. – 1991. – № 1. – С. 54.
246. Шалимов, С. А. Криогенная деструкция метастатического поражения печени / С. А. Шалимов, А. А. Литвиненко. – Текст : электронный // Науковий вісник Ужгородського університету. – 1999. – № 10. – С. 226–227.
247. Шапкин, Ю. Г. Показания к хирургическому лечению больных инфицированным панкреонекрозом / Ю. Г. Шапкин, Р. Х. Хильгияев, Е. А. Скрипаль. – Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 9 (157). – С. 107–114.
248. Шафранов, В. В. Механизм разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции / В. В. Шафранов, Е. Н. Борхунова, Д. И. Цыганов [и др.]. – Текст : электронный // Вестник РАЕН. – 2012. – № 12 (1). – С. 68–77.
249. Шнейдер, В. Э. Экспериментальное обоснование лечения травмы поджелудочной железы с использованием сверхнизких температур / В. Э. Шнейдер. – Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 7. – С. 45–49.
250. Шугаев, А. И. Криохирургия поджелудочной железы в борьбе с эндогенной интоксикацией / А. И. Шугаев, А. А. Исаметдинов, И. Н. Гера. – Текст : электронный // Эфферентная терапия. – 1999. – № 2. – С. 21–23.
251. Шугаев, А. И. Острый панкреатит : пособие для врачей / А. И. Шугаев, И. Н. Гера, С. С. Мосоян. – СПб., 2009. – 87 с. – Текст : непосредственный.

252. Шулутко, А. М. Комбинированное применение малоинвазивных пособий и «открытых» лапароскопических операций из минидоступа на этапах лечения панкреонекроза / А. М. Шулутко, А. И. Данилов. – Текст : электронный // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – № 5. – С. 8–9.

253. Шутов, В. Ю. Экономные и криохирургические операции на печени : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.27 / Омская гос. мед. академия МЗ РФ. – Новосибирск, 2001. – 33 с. – Текст : электронный.

254. Щастный, А. Т. Хирургическая панкреатология : уч.–метод. пособие / А. Т. Щастный. – Витебск : ВГМУ, 2017. – 99 с. – Текст : непосредственный.

255. Эктов, В. Н. Модель этапного оказания лечебно–диагностической помощи больным острым панкреатитом / В. Н. Эктов. – Текст : электронный // Хирург. – 2019. – № 9. – С. 12–25.

256. Acker, J. P. Intercellular ice propagation: Experimental evidence for ice growth through membrane pores / J. P. Acker, J. A. Elliott, L. E. McGann. – Text: electronic // Biophys. J. – 2001. – № 81 (3). – P. 1389–1397. PMID: 11509353 PMCID: PMC1301618 [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(01\)75794-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(01)75794-3)

257. Acker, J. P. Protective effect of intracellular ice during freezing? / J. P. Acker, L. E. McGann. – Text: electronic // Cryobiology. – 2003. – № 46 (2). – P. 197–202. PMID: 12686211 [https://doi.org/10.1016/s0011-2240\(03\)00025-7](https://doi.org/10.1016/s0011-2240(03)00025-7)

258. Adam, R. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors / R. Adam, E. Akpinar, M. Johann [et al.]. – Text: electronic // Ann. Surg. – 1997. – № 225 (1). – P. 39–48. PMID: 8998119 PMCID: PMC1190603 <https://doi.org/10.1097/00000658-199701000-00005>

259. Arvanitakis, M. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines / M. Arvanitakis, J.–M. Dumonceau, J. Albert [et al.]. – Text: electronic // Endoscopy. – 2018. – № 50 (5). – P. 524–546. PMID: 29631305 <https://doi.org/10.1055/a-0588-5365>

260. Bald, W. Cryogenic Surgeries / W. Bald, G. Fraser. – Text: electronic // Rep. Prog. Phys. – 1982. – № 45 (6). – P. 1381–1433.

261. Bálint, E. R. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis / E. R. Bálint, G. Fűr, L. Kiss [et al.]. – Text: electronic // Sci Rep. – 2020. – № 10 (1). – P. 17936. PMID: 33087766 PMCID: PMC7578029 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74943-8>

262. Ball, C. G. Severe acute pancreatitis for the acute care surgeon / C. G. Ball, S. M. Hameed, E. Dixon, K. D. Lillemoe. – Text: electronic // J. Trauma Acute Care Surg. – 2016. – № 80 (6). – P. 1015–1022. PMID: 26953759 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001029>

263. Bang, J. Y. An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis / J. Y. Bang, J. P. Arnoletti, B. A. Holt [et al.]. – Text: electronic // Gastroenterology. – 2019. – № 156 (4). – P. 1027–1040. PMID: 30452918 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.031>

264. Bang, J. Y. Superiority of endoscopic interventions over minimally invasive surgery for infected necrotizing pancreatitis: meta-analysis of randomized trials / J. Y. Bang, C. M. Wilcox, J. P. Arnoletti [et al.]. – Text: electronic // Dig Endosc. – 2020. – № 32 (3). – P. 298–308. PMID: 31220368 <https://doi.org/10.1111/den.13470>

265. Banks, P. A. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.]. – Text: electronic // Gut. – 2013. – № 62 (1). – P. 102–111. PMID: 23100216 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>

266. Baron, T. H. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis / T. H. Baron, C. J. DiMaio, A. Y. Wang, K. A. Morgan. – Text: electronic // Gastroenterology. – 2020. – № 158 (1). – P. 67–75.e1. PMID: 31479658 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>

267. Baust, J. Minimally invasive cryosurgery—technological advances / J. Baust, A. A. Gage, H. Ma, C. M. Zhang. – Text: electronic // Cryobiology. –

1997. – № 34 (4). – P. 373–384. PMID: 9200822
<https://doi.org/10.1006/cryo.1997.2017>

268. Baust, J. G. Cryosurgery: a putative approach to molecular-based optimization / J. G. Baust, A. A. Gage, D. Clarke [et al.]. – Text: electronic // Cryobiology. – 2004. – № 48 (2). – P. 190–204. PMID: 15094094
<https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2004.01.005>

269. Bayjoo, P. Hepatic cryosurgery: biological and clinical considerations / P. Bayjoo, G. Jacob. – Text: electronic // J. R. Coll. Surg. Edinb. – 1992. – № 37 (6). – P.369–372. PMID: 1283409

270. Bazerbachi, F. Metal stents versus plastic stents for the management of pancreatic walled-off necrosis: a systematic review and meta-analysis / F. Bazerbachi, T. Sawas, E. J. Vargas [et al.]. – Text: electronic // Gastrointest Endosc. – 2018. – № 87 (1). – P. 30–42.e15. PMID: 28867073
<https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.08.025>

271. Beger, H. G. Operative management of necrotizing pancreatitis necrosectomy and continuous closed postoperative lavage of the lesser sac / H. G. Beger. – Text: electronic // Hepatogastroenterology. – 1991. – № 38 (2). – P. 129–133. PMID: 1855769

272. Benz, S. Ischemia/reperfusion injury of the pancreas: a new animal model / S. Benz, R. Schnabel, K. Morgenroth [et al.]. – Text: electronic // Journal of Surgical Research. – 1998. – № 75 (2). – P. 109–115. PMID: 9655083
<https://doi.org/10.1006/jsre.1998.5269>

273. Berger, W.K. New strategies for the placement of cryoprobes in malignant tumors of the liver for reducing the probability of recurrences after hepatic cryosurgery / W. K. Berger, J. Poledna. – Text: electronic // Int. J. Colorectal. Dis. – 2001. – № 16 (5). – P. 331–339. PMID: 11686533
<https://doi.org/10.1007/s003840100317>

274. Bilchik, A. J. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm / A. J. Bilchik, T.

F. Wood, D. Allegra [et al.]. – Text: electronic // Arch. Surg. – 2000. – № 135 (6). – P. 657–662. PMID: 10843361 <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.6.657>

275. Bracco, D. The historic development of cryosurgery / D. Bracco. – Text: electronic // Clin Dermatol. – 1990. – № 8 (1). – P. 1–4. PMID: 2203509 [https://doi.org/10.1016/0738-081x\(90\)90061-5](https://doi.org/10.1016/0738-081x(90)90061-5)

276. Bradley, E. L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992 / E. L. Bradley 3rd. – Text: electronic // Arch Surg. – 1993. – № 128 (5). – P. 586–590. PMID: 8489394 <https://doi.org/10.1001/archsurg.1993.01420170122019>

277. Bradley, E. L. 3rd. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey / E. L. Bradley 3rd, N. D. Dexter. – Text: electronic // Annals of surgery. – 2010. – № 251 (1). – P. 6–17. PMID: 20009748 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181c72b79>

278. Bugiantella, W. Necrotizing pancreatitis: A review of the interventions / W. Bugiantella, F. Rondelli, M. Boni [et al.]. – Text: electronic // International Journal of Surgery. – 2016. – № 28 (Suppl 1:S). – P. 163–171. PMID: 26708848 <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.12.038>

279. Case, B. M. Endoscopic Interventions in Acute Pancreatitis: What the Advanced Endoscopist Wants to Know / B. M. Case, K. K. Jensen, G. Bakis [et al.]. – Text: electronic // Radiographics. – 2018. – № 38 (7). – P. 2002–2018. PMID: 30265612 <https://doi.org/10.1148/rg.2018180066>

280. Chang, Z. Development of a high-performance multiprobe cryosurgical device / Z. Chang, J. J. Finkelstein, H. Ma, J. Baust. – Text: electronic // Biomed Instrum Technol. – 1994. – № 28 (5). – P. 383–390. PMID: 8000439

281. Chatila, A. T. Evaluation and management of acute pancreatitis / A. T. Chatila, M. Bilal, P. Guturu. – Text: electronic // World J Clin Cases. – 2019. – № 7 (9). – P. 1006–1020. PMID: 31123673 PMCID: PMC6511926 <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i9.1006>

282. Chen, X. L. Experimental study of the safety of pancreas cryosurgery: the comparison of 2 different techniques of cryosurgery / X. L. Chen, Y. Ma, Y. Wan, L. G. Duan. – Text: electronic // *Pancreas*. – 2010. – № 39 (1). – P. 92–96. PMID: 19952969 <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181bdd41a>

283. Chu, K. F. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy / K. F. Chu, D. E. Dupuy. – Text: electronic // *Nat. Rev. Cancer*. – 2014. – № 14 (3). – P. 199–208. PMID: 24561446 <https://doi.org/10.1038/nrc3672>

284. Chua, K. J. An analytical study on the thermal effects of cryosurgery on selective cell destruction / K. J. Chua, S. K. Chou, J. C. Ho. – Text: electronic // *Journal of biomechanics (USA)*. – 2007. – № 40 (1). – P. 100–116. PMID: 16368100 <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2005.11.005>

285. Clarke, D. M. Cryosurgical modeling: sequence of freezing and cytotoxic agent application affects cell death / D. M. Clarke, W. R. Hollister, J. G. Baust, R. G. Van Buskirk. – Text: electronic // *Mol. Urol.* – 1999. – № 3 (1). – P.25–31. PMID: 10851293

286. Cooper, I. S. Cryostatic congelation: a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues / I. S. Cooper, A. S. Lee. – Text: electronic // *The Journal of nervous and mental disease (USA)*. – 1961. – № 133. – P. 259–263. PMID: 13881139

287. Cooper, I. S. Application of cryogenic Surgery to resection of parenchymal organs / I. S. Cooper, T. Hirose. – Text: electronic // *N Engl J Med*. – 1966. – № 274 (1). – P. 15–18. PMID: 5901866 <https://doi.org/10.1056/NEJM196601062740103>

288. Criodestruction technology for liver and pancreatic malignancies. 10th Congress E–AHPBA. 2013. 29th–1st May. Belgrade. Serbia. Book of abstracts / A. V. Zhao, D. A. Ionkin, O. I. Zhavoronkova [et al.]. – 2013. – P 304. – Text: electronic.

289. Crockett, S. D. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis / S. D. Crockett, S. Wani,

T. B. Gardner, American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee [et al.]. – Text: electronic // *Gastroenterology*. – 2018. – № 154 (4). – P. 1096–1101. PMID: 29409760
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032>

290. Dembinski, A. Pancreatic damage and regeneration in the course of ischemia–reperfusion induced pancreatitis in rats / A. Dembinski, Z. Warzecha, P. Geranowicz [et al.]. – Text: electronic // *Journal of physiology and pharmacology*. – 2001. – № 52 (2). – P. 221–235. PMID: 11453102

291. Gage, A. A. Current progress in cryosurgery / A. A. Gage. – Text: electronic // *Cryobiology*. – 1988. – № 25 (5). – P. 483–486. PMID: 3197439
[https://doi.org/10.1016/0011-2240\(88\)90056-9](https://doi.org/10.1016/0011-2240(88)90056-9)

292. Gage, A. A. History of cryosurgery / A. A. Gage. – Text: electronic // *Seminars in surgical oncology*. – 1988. – № 14 (2). – P. 99–109. PMID: 9492880
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2388\(199803\)14:2<99::aid-ssu2>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2388(199803)14:2<99::aid-ssu2>3.0.co;2-1)

293. Gage, A. A. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery / A. A. Gage, J. Baust. – Text: electronic // *Cryobiology*. – 1998. – № 37 (3). – P. 171–186. PMID: 9787063
<https://doi.org/10.1006/cryo.1998.2115>

294. Gage, A. A. Cryosurgery – a review of recent advances and current issues / A. A. Gage, J. G. Baust. – Text: electronic // *Cryo Letters*. – 2002. – № 23 (2). – P. 69–78. PMID: 12050774

295. Gage, A. A. Experimental cryosurgery investigations in vivo / A. A. Gage, J. M. Baust, J. G. Baust. – Text: electronic // *Cryobiology*. – 2009. – № 59 (3). – P. 229–243. PMID: 19833119 PMCID: PMC2821701
<https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2009.10.001>

296. Ganz, H. Histological examinations on the hemostatic effect of cryosurgery / H. Ganz. – Text: electronic // *Minerva Med*. – 1974. – № 65 (70). – P. 3651–3654. PMID: 4422863

297. García-Rayado, G. Towards evidence-based and personalised care of acute pancreatitis / G. García-Rayado, K. Cárdenas-Jaén, E. de-Madaria. – Text: electronic // *United European Gastroenterol J*. – 2020. – № 8 (4). – P. 403–409.

PMID: 32213025 PMCID: PMC7226696
<https://doi.org/10.1177/2050640620903225>

298. Gergel, A. Induced current bio-impedance technique for monitoring cryosurgery procedure in a two-dimensional head model using generalized coordinate systems / A. Gergel, S. Zlochiver, M. Rosenfeld, S. Abboud. – Text: electronic // IEEE transactions on biomedical engineering. – 2005; Jul. – № 52 (7). – P. 1361–1365. PMID: 16042004 <https://doi.org/10.1109/TBME.2005.847524>

299. Gomatos, I. P. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis / I. P. Gomatos, C. M. Halloran, P. Ghaneh [et al.]. – Text: electronic // Ann. Surg. – 2016. – № 263 (5). – P. 992–1001. PMID: 26501713 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001407>

300. Gottschalk, E. Possibilities of cryogenic surgery of the liver / E. Gottschalk, F. Dieterich, K. Eltahir. – Text: electronic // Zentralbl. Chir. – 1971. – № 96 (26). – P. 849–850. PMID: 5570306

301. Granov, A. M. Temperature measuring and evaluation of tumor cell viability in different zones of an ice ball. In: Practical application of in vitro experimental results / A. M. Granov, D. G. Prokhorov, A. P. Andreev [et al.]. – Text: electronic // Basics of cryosurgery. – Wien – New York: Springer. – 2001. – P.15–24.

302. Greenberg, J. A. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis / J. A. Greenberg, J. Hsu, M. Bawazeer [et al.]. – Text: electronic // Can. J. Surg. – 2016. – № 59 (2). – P. 128–140. PMID: 27007094 PMCID: PMC4814287 <https://doi.org/10.1503/cjs.015015>

303. Grunder, W. Cryotherapy of the brain new methodologic approach / W. Grunder, A. Goldammer, R. Schober, H. E. Vitzthum. – Text: electronic // Zeitschrift fur medizinische Physik. – 2003. – № 13 (3). – P. 203–207. PMID: 14562545 <https://doi.org/10.1078/0939-3889-00160>

304. He, L. Clinical Practice Guidelines for Cryosurgery of Pancreatic Cancer: A Consensus Statement From the China Cooperative Group of Cryosur-

gery on Pancreatic Cancer, International Society of Cryosurgery, and Asian Society of Cryosurgery / L. He, L. Niu, N. N. Korpan [et al.]. – Text: electronic // *Pancreas*. – 2017. – № 46 (8). – P. 967–972. PMID: 28742542; PMCID: PMC5555970 <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000878>

305. He, W. H. The outcomes of initial endoscopic transluminal drainage are superior to percutaneous drainage for patients with infected pancreatic necrosis: a prospective cohort study / W. H. He, Y. Zhu, Y. Zhu [et al.]. – Text: electronic // *Surg. Endosc.* – 2017. – № 31 (7). – P. 3004–3013. PMID: 28205028 <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5324-9>

306. Healey, W. V. Hepatic cryosurgery. Acute and long-term effects / W. V. Healey, C. J. Priebe, S. M. Farrer, L. L. Phillips. – Text: electronic // *Arch. Surg.* – 1971. – № 103 (3). – P. 384–392. PMID: 5569925 <https://doi.org/10.1001/archsurg.1971.01350090066015>

307. Hines, O. J. Management of severe acute pancreatitis / O. J. Hines, S. J. Pandol. – Text: electronic // *BMJ*. – 2019. – № 367. – P. 1–12. PMID: 31791953 <https://doi.org/10.1136/bmj.l6227>

308. Hollemans, R. A. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in longterm follow-up of patients with necrotizing pancreatitis / R. A. Hollemans, O. J. Bakker, M. A. Boermeester, Dutch Pancreatitis Study Group [et al.]. – Text: electronic // *Gastroenterology*. – 2019. – № 156 (4). – P.1016–1026. PMID: 30391468 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.045>

309. Hu, Y. Outcomes from different minimally invasive approaches for infected necrotizing pancreatitis / Y. Hu, X. Jiang, C. Li, Y. Cui. – Text: electronic // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – № 98 (24). – e16111. – P. 1–8. PMID: 31192974 PMCID: PMC6587624 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016111>

310. Hu, Y. An endoscopic or minimally invasive surgical approach for infected necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / Y. Hu, C. Li, X. Zhao, Y. Cui. – Text: electronic // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2019. – № 111 (6). – P. 471–480. PMID: 31021167 <https://doi.org/10.17235/reed.2019.5792/2018>

311. Husu, H. L. Open necrosectomy in acute pancreatitis—obsolete or still useful? / H. L. Husu, J. A. Kuronen, A. K. Leppäniemi, P. J. Mentula. – Text: electronic // World J Emerg Surg. – 2020. – 15 (1). – 21. – P. 1–9. PMID: 32183878 PMCID: PMC7079510 <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00300-9>

312. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // Pancreatology. – 2013. – № 13 (4 Suppl 2). – P. e1–15. PMID: 24054878 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>

313. Isaji, S. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points / S. Isaji, T. Takada, T. Mayumi [et al.]. – Text: electronic // Journal of Hepatobiliary–pancreatic Sciences. – 2015. – № 22 (6). – P. 433–45. PMID: 25904407 <https://doi.org/10.1002/jhbp.260>

314. James, T. W. Management of Acute Pancreatitis in the First 72 hours / T. W. James, S. D. Crockett. – Text: electronic // Curr Opin Gastroenterol. – 2018, Sep. – № 34 (5). – P. 330–335. PMID: 29957661 PMCID: PMC6245573 <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000456>

315. Janisch, N. H. Advances in Management of Acute Pancreatitis / N. H. Janisch, T. B. Gardner. – Text: electronic // Gastroenterol Clin North Am. – 2016. – № 45 (1). – P. 1–8. PMID: 26895677 PMCID: PMC4761403 <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.10.004>

316. Jin, P. Resection or cryosurgery relates with pancreatic tumor type: Primary pancreatic cancer with previous non–pancreatic cancer or secondary metastatic cancer within the pancreas / P. Jin, X. Ji, H. Ren [et al.]. – Text: electronic // Pancreatology. – 2014. – № 14 (1). – P. 64–70. PMID: 24555980 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.11.001>

317. Keane, M. G. Endoscopic versus percutaneous drainage of symptomatic pancreatic fluid collections: a 14–year experience from a tertiary hepatobiliary centre / M. G. Keane, S. F. Sze, N. Cieplik [et al.]. – Text: electronic // Surgical Endoscopy. – 2016. – № 30 (9). – P. 3730–3740. PMID: 26675934 PMCID: PMC4992018 <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4668-x>

318. Keogan, M. T. Technologic advances in abdominal MR imaging / M. T. Keogan, R. R. Edelman. – Text: electronic // Radiology. – 2001. – № 220 (2). – P. 310–320. PMID: 11477231 <https://doi.org/10.1148/radiology.220.2.r01au22310>
319. Khan, M. A. Endoscopic versus percutaneous management for symptomatic pancreatic fluid collections: a systematic review and meta-analysis / M. A. Khan, T. Hammad, Z. Khan [et al.]. – Text: electronic // Endosc Int Open. – 2018. – № 6 (4). – P. E474–E483. PMID: 29607399 PMCID: PMC5876036 <https://doi.org/10.1055/s-0044-102299>
320. Klotz, H. P. Experimental cryosurgery of the liver under magnetic resonance guidance / H. P. Klotz, R. Flury, A. Schönenberger [et al.]. – Text: electronic // Comput. Aided. Surg. (England). – 1997. – № 2 (6). – P. 340–345. PMID: 9587696 [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0150\(1997\)2:6<340::AID-IGS4>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0150(1997)2:6<340::AID-IGS4>3.0.CO;2-#)
321. Kokosis, G. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview / G. Kokosis, A. Perez, T. N. Pappas. – Text: electronic // World J Gastroenterol. – 2014. – № 20 (43). – P. 16106–16112. PMID: 25473162 PMCID: PMC4239496 <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16106>
322. Kopelman, D. Cryohemostasis of Uncontrolled Hemorrhage from Liver Injury / D. Kopelman, Y. Klein, A. Zaretsky [et al.]. – Text: electronic // Cryobiology. – 2000. – № 40 (3). – P. 210–217. PMID: 10860620 <https://doi.org/10.1006/cryo.2000.2239>
323. Korpan, N. N. Hepatic cryosurgery for liver metastases. Long-term follow-up / N. N. Korpan. – Text: electronic // Ann. Surg. – 1997. – № 225 (2). – P. 193–201. PMID: 9065296 PMCID: PMC1190648 <https://doi.org/10.1097/00000658-199702000-00007>
324. Korpan, N. N. Basics of Cryosurgery : monographic / N. N. Korpan. – Springer Wien New York. – 2001. – 325 p. – Text: electronic.
325. Korpan, N. N. A history of cryosurgery: its development and future / N. N. Korpan. – Text: electronic // J. Am. Coll. Surg. – 2007. – № 204 (2). – P. 314–324. PMID: 17254936 <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.11.006>

326. Korpan, N. N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure / N. N. Korpan. – Text: electronic // Technol. Cancer Res. Treat. – 2007. – № 6 (2). – P. 59–67. PMID: 17375968 <https://doi.org/10.1177/153303460700600202>
327. Kovach, S. J. Cryoablation of unresectable cancer / S. J. Kovach, R. J. Hendrickson, C. R. Cappadona [et al.]. – Text: electronic // Surgery. – 2002. – № 131 (4). – P. 463–464. PMID: 11935137 <https://doi.org/10.1067/msy.2002.121231>
328. Lam, C. M. Hepatic cryosurgery for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a preliminary report / C. M. Lam, W. K. Yuen, S. T. Fan. – Text: electronic // J. Surg Oncol. – 1998. – № 68 (2). – P. 104–106. PMID: 9624039 [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9098\(199806\)68:2<104::aid-jso6>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9098(199806)68:2<104::aid-jso6>3.0.co;2-a)
329. Lan, L. Association between Timing of Surgical Intervention and Mortality in 15,813 Acute Pancreatitis / L. Lan, J. Luo, X. Yang [et al.]. – Text: electronic // Comput Math Methods Med. – 2020. – Art. 1012796. – P. 1–8. PMID: 32508973 PMCID: PMC7246404 <https://doi.org/10.1155/2020/1012796>
330. Leppäniemi, A. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis / A. Leppäniemi, M. Tolonen, A. Tarasconi [et al.]. – Text: electronic // World J Emerg Surg. – 2019. – № 14. – P. 27. PMID: 31210778 PMCID: PMC6567462 <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>
331. Lezoche, E. Ultrasound-guided laparoscopic cryoablation of hepatic tumors: preliminary report / E. Lezoche, A. M. Paganini, F. Feliciotti [et al.]. – Text: electronic // World J. Surg. – 1998. – № 22 (8). – P. 829–835. PMID: 9673555 <https://doi.org/10.1007/s002689900478>
332. Li, A. Step-up mini-invasive surgery for infected pancreatic necrosis: results from prospective cohort study / A. Li, F. Cao, J. Li [et al.]. – Text: electronic // Pancreatology. – 2016. – № 16 (4). – P. 508–514. PMID: 27083075 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.03.014>

333. Lin, Q. Cryosurgery of acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis / Q. Lin, Z. Yao. – Text: electronic // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 1995. Mar. – № 75 (3). – P. 136–138. PMID: 7780815

334. Logue, J. A. Minimally invasive necrosectomy techniques in severe acute pancreatitis: role of percutaneous necrosectomy and video–assisted retroperitoneal debridement / J. A. Logue, C. R. Carter. – Text: electronic // *Gastroenterol Res Pract.* – 2015. – 693040. PMID: 26587018 PMCID: PMC4637484 <https://doi.org/10.1155/2015/693040>

335. Lymberopoulos, S. The cryoscalpel. Cryogenic surgery on parenchymal organs / S. Lymberopoulos. – Text: electronic // *Biomed. Tech. (Berl).* – 1971. – № 16 (4). – P. 148–151. PMID: 5109773

336. Majidi, S. Acute Pancreatitis: Etiology, Pathology, Diagnosis, and Treatment / S. Majidi, A. Golembioski, S. L. Wilson, E. C. Thompson. – Text: electronic // *South Med J.* – 2017. – № 110 (11). – P. 727–732. PMID: 29100225 <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000727>

337. Manohar, M. Pathogenic mechanisms of pancreatitis / M. Manohar, A. K. Verma, S. U. Venkateshaiah [et al.]. – Text: electronic // *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* – 2017. – № 8 (1). – P. 10–25. PMID: 28217371 PMCID: PMC5292603 <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.10>

338. Mantke, R. International Practices in Pancreatic Surgery : monographic / R. Mantke, H. Lippert, M. W. Büchler, M. G. Sarr. – Heidelberg: Springer, 2013. – 206 p. – Text: electronic.

339. Manrai, M. Outcome of Acute Pancreatic and Peripancreatic Collections Occurring in Patients With Acute Pancreatitis / M. Manrai, R. Kochhar, V. Gupta [et al.]. – Text: electronic // *Ann Surg.* – 2018. – № 267 (2). – P. 357–363. PMID: 27805963 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002065>

340. Marshall, M. Cryosurgery hepar / M. Marshall, D. Vihn, S. R. Evans // *Injury.* – 1996. – № 27 (6). – P.445–446.

341. Matsumoto, R. Seling AM Colucci VM et al. MR monitoring during cryoterapy in the liver: predictability of histologic outcome / R. Matsumoto, A. M.

Selig, V. M. Colucci, F. A. Jolesz. – Text: electronic // J. Magn. Resonance imaging. – 1993. – № 3 (5). – P. 770–776. PMID: 8400564 <https://doi.org/10.1002/jmri.1880030513>

342. Mazur, P. Cryobiology : monographic / P. Mazur – Acad. Press. N.G. – London. – 1966. – 310 p. – Text: electronic.

343. Mazur, P. Physical–Chemical Factors Underlying Cell Injury in Cryosurgical Freezing / P. Mazur. – Text: electronic // Cryosurgery. NY: Rand Ret. – 1968. – P. 32–35.

344. Mazur, P. Cryobiology: the freezing of biological system / P. Mazur. – Text: electronic // Science. – 1970. – № 168. – P. 939–949.

345. Mazur, P. The role of intracellular freezing in the death of cells cooled at supraoptimal rates / P. Mazur. – Text: electronic // Cryobiology. – 1977. – № 14 (3). – P. 251–272. PMID: 330113 [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(77\)90175-4](https://doi.org/10.1016/0011-2240(77)90175-4)

346. McCarty, T. M. Cryotherapy for liver tumors / T. M. McCarty, J. A. Kuhn // Oncology (Williston Park). – 1998. – № 12 (7). – P. 979–987. PMID: 9684270

347. McMasters, K. M. Liver cryosurgery / K. M. McMasters, M. J. Edwards // J. Med. Assoc. – 1996. – № 94 (6). – P. 222–229. PMID: 8800010

348. Mikó, A. Observational longitudinal multicentre investigation of acute pancreatitis (GOULASH PLUS): follow-up of the GOULASH study, protocol / A. Mikó, B. Eróss, P. Sarlós [et al.]. – Text: electronic // British Medical Journal Open. – 2019. – № 9 (8). – P. e025500. PMID: 31481363 PMCID: PMC6731920 <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2018-025500>

349. Mogami, T. A new image navigation system for MR–guided cryosurgery / T. Mogami, M. Dohi, J. Harada. – Text: electronic // Magn Reson Med Sci. (Japan). – 2002. – № 1 (4). – P. 191–197. PMID: 16082144 <https://doi.org/10.2463/mrms.1.191>

350. Moran, R. A. Influence of age, body mass index and comorbidity on major outcomes in acute pancreatitis, a prospective nation–wide multicenter study / R. A. Moran, G. García–Rayado, D. De La Iglesia–García [et al.]. – Text: electron-

ic // United European Gastroenterol J – 2018. – № 6 (10). – P. 1508–1518. PMID: 30574321 PMCID: PMC6297924 <https://doi.org/10.1177/2050640618798155>

351. Morató, O. Minimally invasive surgery in the era of step-up approach for treatment of severe acute pancreatitis / O. Morató, I. Poves, L. Ilzarbe [et al.]. – Text: electronic // International Journal of Surgery. – 2018. – № 51. – P. 164–169. PMID: 29409791 <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.01.017>

352. Mowery, N. T. Surgical management of pancreatic necrosis: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma / N. T. Mowery, B. R. Bruns, H. G. MacNew [et al.]. – Text: electronic // J. Trauma Acute Care Surg. – 2017. – № 83 (2). – P. 316–327. PMID: 28452889 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001510>

353. Muldrew, K. Mechanisms of intracellular ice formation / K. Muldrew, L. E. McGann. – Text: electronic // Biophys. J. – 1990. – № 57 (3). – P. 525–532. PMID: 2306499 PMCID: PMC1280746 [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(90\)82568-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(90)82568-6)

354. Niu, L. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer / L. Niu, J. Chen, L. He [et al.]. – Text: electronic // Pancreas. – 2013. – № 42 (7). – P. 1143–1149. PMID: 23899940 <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182965dde>

355. Onik, G. M. Cryosurgery / G. M. Onik. – Text: electronic // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 1996. – № 23 (1). – P. 1–24.

356. Pagliari, D. Clinical assessment and management of severe acute pancreatitis: a multi-disciplinary approach in the XXI century / D. Pagliari, M. G. Brizi, A. Saviano [et al.]. – Text: electronic // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2019. – № 23 (2). – P. 771–787. PMID: 30720186 https://doi.org/10.26355/eurrev_201901_16892

357. Pancreatitis: diagnosis and management. Full guideline / National Institute for Health and Care Excellence // United Kingdom. – 2018. – 357 p. – Text: electronic.

358. Párniczky, A. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis / A. Párniczky, B. Kui, A. Szentesi [et al.]. – Text: electronic // On behalf of the Hungarian Pancreatic Study Group PLoS One. – 2016. – № 11 (10). – P. e0165309. PMID: 27798670 PMCID: PMC5087847 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165309>

359. Pease, G. R. MR image-guided control of cryosurgery / G. R. Pease, S. T. Wong, M. S. Roos, B. Rubinsky. – Text: electronic // J. Magn. Reson Imaging. (USA). – 1995. – № 5 (6). – P. 753–760. PMID: 8748498 <https://doi.org/10.1002/jmri.1880050623>

360. Pistorius, G. Systemic effects and side effects of cryosurgery used in liver tissue / G. Pistorius, M. D. Menger, G. Feifel. – Text: electronic // J. Am. Coll. Surg. – 1999. – № 189 (6). – P. 637–639. PMID: 10589603 [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(99\)00209-4](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(99)00209-4)

361. Rabin, Y. A compact cryosurgical apparatus for minimally invasive procedures / Y. Rabin, T. B. Julian, N. Wolmark. – Text: electronic // Biomed. Instrum. Technol. (USA). – 1997. – № 31 (3). – P. 251–258. PMID: 9181244

362. Rasch, S. Open surgical versus minimal invasive necrosectomy of the pancreas – a retrospective multicenter analysis of the German Pancreatitis Study Group / S. Rasch, V. Phillip, S. Reichel [et al.]. – Text: electronic // Plos One. – 2016. – № 11 (9). – P. e0163651. PMID: 27668746 PMCID: PMC5036800 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163651>

363. Rosenberg, A. Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management / A. Rosenberg, E. A. Steensma, L. M. Napolitano. – Text: electronic // Surgical Infections. – 2015. – № 16 (1). – P. 1–13. PMID: 25761075 <https://doi.org/10.1089/sur.2014.123>

364. Rubinsky, B. Cryosurgery / B Rubinsky. – Text: electronic // Annu Rev Biomed Eng. – 2000. – № 2 (6). – P. 157–187. PMID: 11701510 [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(89\)90162-4](https://doi.org/10.1016/0011-2240(89)90162-4)

365. Sarri, G. Moderately severe and severe acute pancreatitis : a systematic review of the outcomes in the USA and European Union–5 / G. Sarri, Y. Guo, I.

Iheanacho, J. Puelles. – Text: electronic // BMJ Open Gastroenterol. – 2019. – № 6 (1). – P. e000248. PMID: 30899535 PMCID: PMC6398872 <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2018-000248>

366. Schepers, N. J. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis / N. J. Schepers, O. J. Bakker, M. G. Besselink [et al.]. – Text: electronic // Gut. – 2019. – № 68 (6). – P. 1044–1051. PMID: 29950344 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314657>

367. Shah, A. P. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management / A. P. Shah, M. M. Mourad, S. R. Bramhall. – Text: electronic // J Inflamm Res. – 2018. – № 11. – P. 77–85. PMID: 29563826 PMCID: PMC5849938 <https://doi.org/10.2147/JIR.S135751>

368. Shenvi, S. Timing of surgical intervention in patients of infected necrotizing pancreatitis not responding to percutaneous catheter drainage / S. Shenvi, R. Gupta, M. Kang [et al.]. – Text: electronic // Pancreatology. – 2016. – № 16 (5). – P. 778–787. PMID: 27592206 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.08.006>

369. Shu, Q. S. Advances in the design of special cryosurgical apparatus in China / Q. S. Shu, S. S. Hu, A. F. Xie. – Text: electronic // Cryobiology. – 1986. – № 23 (2). – P. 184–193. PMID: 3698646 [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(86\)90010-6](https://doi.org/10.1016/0011-2240(86)90010-6)

370. Singer, M. V. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28–30, 1984 / M. V. Singer, K. Gyr, H. Sarles. – Text: electronic // Gastroenterology. – 1985. – № 89 (3). – P. 683–685. PMID: 4018507

371. Sorrentino, L. Combined totally mini-invasive approach in necrotizing pancreatitis: a case report and systematic literature review / L. Sorrentino, O. Chiara, M. Mutignani [et al.]. – Text: electronic // World Journal of Emergency Surgery. – 2017. – № 12. – P. 16. PMID: 28331537 PMCID: PMC5356234 <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0126-5>

372. Stigliano, S. Early management of acute pancreatitis: a review of the best evidence / S. Stigliano, H. Sternby, E. de Madaria [et al.]. – Text: electronic //

Dig Liver Dis. – 2017. – № 49 (6). – P. 585–594. PMID: 28262458
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.168>

373. Sternby, H. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation–wide Multicenter Prospective Cohort Study / H. Sternby, F. Bolado, H. J Canaval–Zuleta [et al.]. – Text: electronic // *Ann Surg.* – 2019. – № 270 (2). – P. 348–355. PMID: 29672416 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002766>

374. Stucke, K. Morphological studies on cryogenic surgery of the liver / K. Stucke, F. Kahlert. – Text: electronic // *Acta Hepatosplenol.* – 1969. – № 16 (5). – P. 311–324. PMID: 5358870

375. Tao, Z. Safety and effectiveness of cryosurgery on advanced pancreatic cancer: a systematic review / Z. Tao, Y. Tang, B. Li [et al.]. – Text: electronic // *Pancreas.* – 2012. – № 41 (5). – P. 809–811. PMID: 22695092
<https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318243a503>

376. Tenner, S. American College of Gastroenterology Guideline (ACG): Management of Acute Pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. De Witt, S. Swaroop. – Text: electronic // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – № 108 (9). – P. 1400–1415. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>

377. The effect of low temperature on human skin cells, in vitro. In: 15th World Congress International Society of Cryosurgery / M. Raydan, N. A. Shubin, M. I. Blinova [et al.]. – Saint–Petersburg, 2009. – P. 54–55. – Text: electronic.

378. The effectiveness of local cryotherapy in the treatment of pancreatic necrosis. Book of abstracts: Refrigeration Science and Technology. 3. Cep. "3rd IIR Conference on Cold Applications in Life Sciences – Cryotherapy and Cryopreservation, Proceedings" / L. A. Igolkina, S. S. Maskin, V.V. Aleksandrov [et al.]. – 2018. – P. 39–41. – Text: electronic.

379. Tong, Z. The effect of a novel minimally invasive strategy for infected necrotizing pancreatitis / Z. Tong, X. Shen, L. Ke [et al.]. – Text: electronic // *Surg. Endosc.* – 2017. – № 31 (11). – P. 4603–4616. PMID: 28411344
<https://doi.org/10.1007/s00464-017-5522-0>

380. Tyberg, A. Management of pancreatic fluid collections: A comprehensive review of the literature / A. Tyberg, K. Karia, M. Gabr [et al.]. – Text: electronic // World J Gastroenterol. – 2016. – № 22 (7). – P. 2256–2270. PMID: 26900288 PMCID: PMC4735000 <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i7.2256>

381. Van Brunschot, S. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial / S. van Brunschot, J. van Grinsven, H. C. van Santvoort [et al.]. – Text: electronic // Lancet. – 2018. – № 391 (10115). – P. 51–58. PMID: 29108721 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32404-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32404-2)

382. Van Grinsven, J. Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis (POINTER trial): study protocol for a randomized controlled trial / J. van Grinsven, S. M. van Dijk, M. G. Dijkgraaf [et al.]. – Text: electronic // For the Dutch Pancreatitis Study Group Trials. – 2019. – № 20 (1). – P. 239. PMID: 31023380 PMCID: PMC6482524 <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3315-6>

383. Wang, H. Cold as a therapeutic agent / H. Wang 1, W. Olivero, D. Wang, G. Lanzino. – Text: electronic // Acta neurochirurgica (Austria). – 2006. – № 148 (5). – P. 565–570; discussion 569–570. PMID: 16489500 <https://doi.org/10.1007/s00701-006-0747-z>

384. Wang, X. Value of the revised Atlanta classification (RAC) and determinant-based classification (DBC) systems in the evaluation of acute pancreatitis / X. Wang, L. Qin, J. Cao. – Text: electronic // Curr Med Res Opin. – 2018. – № 34 (7). – P. 1231–1238. PMID: 28990794 <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1389705>

385. Werge, M. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis / M. Werge, S. Novovic, P. N. Schmidt, L. L. Gluud. – Text: electronic // Pancreatology. – 2016. – № 16 (5). – P. 698–707. PMID: 27449605 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.07.004>

386. Wroński, M. Comparison between minimally invasive and open surgical treatment in necrotizing pancreatitis / M. Wroński, W. Cebulski, B. Witkowski

[et al.]. – Text: electronic // Journal of Surgical Research. – 2017. – № 210. – P. 22–31. PMID: 28457332 <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.10.022>

387. Xiao, A. Y. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies / A. Y. Xiao, M. L. Y. Tan, L. M. Wu [et al.]. – Text: electronic // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2016. – № 1 (1). – P. 45–55. PMID: 28404111 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30004-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30004-8)

388. Xu, K. C. Clinical experience of cryosurgery on 3580 patients with solid tumors / K. C. Xu, L. Z. Niu, Y. Z. Hu [et al.]. – Text: electronic // Technol. Cancer Res. Treat. – 2007. – № 6. – P. 450–458.

389. Xu, K. C. A pilot study on combination of cryosurgery and 125iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer / K. C. Xu, L. Z. Niu, Y. Z. Hu [et al.]. – Text: electronic // World J. Gastroenterol. – 2008. – № 14 (10). – P. 1603–1611. PMID: 18330956 PMCID: PMC2693760 <https://doi.org/10.3748/wjg.14.1603>

390. Xu, K. C. History of Cryosurgery. Modern cryosurgery for cancer / K. C. Xu, N. N. Korpan, L. Z. Niu. – Text: electronic // World Scientific. – 2012. – P. 3–27. <https://doi.org/10.1142/9789814329668>

391. Xu, K. C. Modern cryosurgery for cancer : monographic / K. C. Xu, N. N. Korpan, L. Z. Niu. – World Scientific. – 2012. – 903 p. – Text: electronic. <https://doi.org/10.1142/8004>

392. Yang, W. H. An in vitro monitoring system for simulated thermal process in cryosurgery / W. H. Yang, H. H. Peng, H. C. Chang. – Text: electronic // Cryobiology. – 2000. – № 40 (2). – P. 159–170. PMID: 10788315 <https://doi.org/10.1006/cryo.2000.2235>

393. Yokoe, M. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015 / M. Yokoe, T. Takada, T. Mayumi [et al.]. – Text: electronic // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. – 2015. – № 22 (6). – P. 405–432. PMID: 25973947 <https://doi.org/10.1002/jhbp.259>

394. Zacarian, S. Cryogenics: the cryolesion and the pathogenesis of cryonecrosis. In: S. A. Zacarian, ed. Cryosurgery for Skin Cancer and Cutaneous Disorders. St Louis: Mosby. – 1985. – P. 1–30. <https://doi.org/10.1097/00006534-198512000-00038>
395. Zhang, K. Minimally invasive drainage versus open surgical debridement in SAP/SMAP – a network meta-analysis / K. Zhang, X. Zhu, C. Hou [et al.]. – Text: electronic // BMC Gastroenterol. – 2019. – № 19 (1). – P. 168. PMID: 31638914; PMCID: PMC6802312 <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1078-x>
396. Zhang, Q. Four-steps surgery for infected pancreatic necrosis based on "Step-up" strategy: a retrospective study / Q. Zhang, L. Li, X. J. Lyu [et al.]. – Text: electronic // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2020. – № 58 (11). – P. 858–863. PMID: 33120449 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112139-20200429-00348>
397. Zhang, W. Laparotomy Cryoablation in Rabbit VX2 Pancreatic Carcinoma / W. Zhang, H. Tao, J. Zeng [et al.]. – Text: electronic // Pancreas. – 2017. – № 46 (3). – P. 288–295. PMID: 28129233 <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000798>
398. Zhang, Z. H. A meta-analysis and systematic review of percutaneous catheter drainage in treating infected pancreatitis necrosis / Z. H. Zhang, Y. X. Ding, Y. D. Wu [et al.]. – Text: electronic // Medicine (Baltimore). – 2018. – № 97 (47). – P. e12999. PMID: 30461605 PMCID: PMC6392933 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012999>
399. Zhu, H. M. Embryonic natural orifice transluminal endoscopic surgery in the treatment of severe acute pancreatitis complicated by abdominal compartment syndrome / H. M. Zhu, S. Q. Guo, X. M. Liao [et al.]. – Text: electronic // World J Emerg Med. – 2015. – № 6 (1). – P. 23–28. PMID: 25802562 PMCID: PMC4369526 <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.004>