

Лечение гнойных ран и язв различного генеза с использованием терапевтических систем иммобилизованного трипсина

(Пособие для врачей МЗ РФ)

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Государственный научный центр лазерной медицины МЗ РФ

ОАО «Научно-исследовательский институт текстильных материалов»

Настоящее пособие для врачей основано на пяти методических рекомендациях Минздрава России и Минобороны России, утвержденных руководством этих министерств и изданных в 1988 — 2004 годах. В пособии отражены состояние проблемы и попытка ее решения путем использования последних достижений в биотехнологии и лечении гнойной хирургии.

Предложенное пособие рассчитано на хирургов, травматологов, комбустиологов и других специалистов, занимающихся лечением гнойных ран и трофических язв различного генеза.

Пособие для врачей подготовлено сотрудниками:

- Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова (академиком РАМН д. м. н., профессором В. К. Гостищевым, д. м. н. К. В. Липатовым);
- ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ (д. м. н., профессором П. И. Толстых, д. м. н. В. А. Дербеневым, А. И. Гусейновым, к. м. н. С. А. Петриным, В. Н. Солдатенковой, Б. А. Ахмедовым, Н. Т. Гульмурадовой, Овчаровой Т. С.);
- ОАО «НИИ текстильных материалов (д. т. н., профессором В. Н. Филатовым, к. х. н. В. В. Рыльцевым, д. м. н. Е. О. Медушевой, д. т. н. А. А. Беловым, к. э. н. В. В. Денисовым, к. м. н. Н. В. Филатовым

Введение

В естественных условиях одна из основных ролей в разрешении гнойного воспаления принадлежит протеолитическим ферментам, которые приводят к очищению гнойных очагов от девитализированных тканей, нормализации кровоснабжения в очаге воспаления благодаря фибринолизу в кровеносных и лимфатических капиллярах, уменьшению аноксии, ацидоза и т. д. Кроме того, протеиназы обладают свойством снижать антибиотикорезистентность бактериальных штаммов — возбудителей гнойных процессов и удлинять сроки наступления адаптации микроорганизмов к антибиотикам, что по своей значимости является не менее важным, чем воздействие их на антибиотикорезистентность (В. К. Гостищев, 1970).

На основании этих экспериментальных данных, в шестидесятые, и особенно в семидесятые годы 20-го века (В. К. Гостищев, 1970; П. И. Толстых, 1970), были разработаны и внедрены в клиническую практику методы энзимотерапии гнойных ран (П. И. Толстых, 1977).

Методы энзимотерапии позволили улучшить результаты предоперационной подготовки, значительно уменьшить число послеоперационных осложнений гнойно-воспалительного и тромботического характера. В условиях энзимотерапии внедрены пластические операции в гнойной хирургии (наложение первичных, ранних вторичных швов, аутодермопластика).

Однако, несмотря на то, что энзимотерапия гнойной инфекции имеет достаточные практические и теоретические обоснования, она не нашла широкого клинического

применения и не стала доминирующим методом лечения гнойно-некротических процессов. Нативные протеиназы недостаточно стабильны, подвергаются аутолизу, инактивируются ингибиторами крови и тканей, быстро выводятся из организма, а также обладают антигенностью.

Кроме того, очень высокая стоимость нативных протеиназ и их ингибиторов в значительной степени ограничивают их практическое применение. Преодолеть эти недостатки удалось путем создания препаратов с иммобилизованными ферментами. Слово «иммобилизация» — латинского происхождения. В биологии им обозначают свойство некоторых форм организмов в процессе развития терять способность к изменчивости.

При иммобилизации на диальдегидцеллюлозу в форме медицинской марли фермент (ферменты) связывается с носителем различными связями. Иммобилизованные ферменты, в отличие от нативных, менее чувствительны к воздействию денатурирующих факторов: при физиологических значениях pH среды теряют способность к аутолизу и сохраняют ферментативные свойства длительное время. Они защищены от действия ингибиторов крови носителем.

Иммобилизация протеиназ приводит к снижению их антигенных свойств. Протеолитические ферменты, и в частности Дальцекс-трипсин, потенцируют действие антибактериальных препаратов. Особенности иммобилизации позволяют получить препарат пролонгированного действия, использовать минимальные дозы трипсина, производить гамма-стерилизацию полученных препаратов, обеспечивать атравматичность раневого покрытия. Многочисленные клинические результаты показали, что использование препаратов иммобилизованного трипсина в два раза сокращает сроки лечения сложных гнойно-некротических ран.

Социально-экономическая эффективность использования терапевтических систем иммобилизованного трипсина, кроме прямой экономии за счет увеличения пропускной способности специализированных гнойно-хирургических отделений лечебно-профилактических учреждений, определяется следующими составляющими:

- атравматичностью препарата;
- сокращением сроков заживления ран в 1,5 — 2 раза;
- сокращением расходов лекарственных препаратов в 10 – 30 раз;
- условным высвобождением среднего медицинского персонала и облегчением труда реального персонала за счет уменьшения числа перевязок

Показания к применению терапевтических систем иммобилизованного трипсина

Терапевтические системы иммобилизованного трипсина применяются для лечения ран различного генеза, включая:

- гнойные раны, в т.ч. формирующиеся после иссечения карбункулов;
- некрэктомии у больных сахарным диабетом 2 типа;
- огнестрельные раны после хирургической обработки;
- ожоговые раны после химической некрэктомии для подготовки к аутодермопластике;
- хронические язвы мягких тканей (кроме специфических: сифилитических, лепрозных и т. д.) в стадии гидратации.

Противопоказаний к применению терапевтических систем иммобилизованного трипсина нет, поскольку биокаталитический способ отторжения гнойно- некротических масс является естественным физиологическим процессом.

Номенклатура терапевтических систем иммобилизованного трипсина

Министерством здравоохранения России разрешены к медицинскому применению следующие терапевтические системы:

- **повязка атравматическая двухслойная из модифицированной целлюлозы с трипсином и впитывающего нетканого материала «ПАМ-Т».** Показания к применению: лечение гнойных ран с большим количеством раневого отделяемого;
- **повязка атравматическая трехслойная из марли, впитывающего нетканого материала и полиэтиленовой пленки с трипсином и лизоцимом «ПАМ-ТЛ».** Показания к применению: лечение инфицированных посттравматических и ожоговых ран, гнойных ран с синдромом сдавливания, отморожения;
- **салфетка марлевая четырехслойная с трипсином «Протеокс-Т».** Показания к применению: лечение гнойно-некротических ран;
- **салфетка марлевая с трипсином и мексидолом «Протеокс-ТМ».** Показания к применению: лечение трофических язв различного происхождения, гнойно-септических осложнений;
- **повязка гидрогелевая трехслойная из модифицированной марли с трипсином, гидрогелевого слоя и впитывающего нетканого материала «Гелиос».** Показания к применению: лечение длительно не заживающих, вялотекущих ран различного генеза;
- **салфетка марлевая четырехслойная с лизоамидазой «Лизоамид».** Показания к применению: лечение ожогов и гнойных ран с повышенной микробной обсемененностью;
- **повязка многослойная из модифицированной марли с хитозаном и протеолитическим комплексом из гепатопанкреаса краба, «Мультиферм».** Показания к применению: лечение пролежней, трофических язв, гнойно-некротических ран.

Методика применения терапевтических систем иммобилизованного трипсина Протеокс-Т, Протеокс-ТМ, ПАМ-Т, ПАМ-ТЛ

Механизм терапевтического действия препаратов иммобилизованного трипсина, используемых при лечении гнойных заболеваний, сложен и многообразен. Он определяется некротическим действием (протеиназы являются своеобразным "химическим скальпелем").

Протеиназы оказывают следующие лечебные эффекты:

- расплавляют девитализированные ткани и способствуют их отторжению, не повреждая здоровые ткани;

- способствуют сокращению экссудативной фазы воспаления, проникая в воспалительный очаг;
- активизируют фибринолиз путем перевода неактивного плазминогена в активный плазмин, который, расплавляя интракапиллярные тромбы, восстанавливает микроциркуляцию в стенках раны;
- улучшают обменные процессы, что клинически проявляется уменьшением местного воспаления;
- снижают, а в ряде случаев предупреждают аутоксические реакции.

Наряду с перечисленными лечебными эффектами протеиназ, применяемых в гнойной хирургии, чрезвычайно важными их свойствами являются способность снижать антибиотикорезистентность гноеродной флоры и повышать концентрацию антибиотиков в крови и органах, а также прямое антитоксическое действие. Ковалентно связанный трипсин обладает выраженным некролитическим действием, за счет чего он ускоряет очищение ран от гнойных и некротических масс, способствует более быстрому гранулированию и заживлению. Препараты иммобилизованного трипсина характеризуются пролонгированным действием. В отличие от нативного трипсина они не вызывают изменений в системе гемостаза.

Лечение гнойных ран

Гнойный очаг (флегмона, абсцесс, мастит и др.) вскрывают хирургическим скальпелем на всем протяжении, производят иссечение некротизированных и нежизнеспособных тканей, забирают раневое отделяемое для определения характера вегетирующей микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам. После эвакуации гнойного отделяемого рану многократно промывают антисептиками и осушают. Производится гемостаз. Затем из пакета стерильным инструментом извлекают Протеокс-Т и из него изготавливают тампоны необходимых размеров, которые следует обильно увлажнить физиологическим раствором и рыхло поместить в гнойную рану.

Увеличение концентрации хлорида натрия приводит к снижению активности трипсина. У больных, жалующихся на сильные боли при прикосновении к ране, особенно при смене повязок, целесообразно вместо физиологического раствора использовать 0,25 %-й раствор новокаина. При установленной чувствительности микрофлоры раны к антибиотикам тампоны с иммобилизованным ферментом смачивают раствором этих препаратов в терапевтических концентрациях. При трофических язвах, ожоговых и гнойных ранах, обильно покрытых гнойно-некротическими массами, салфетки смачивают раствором мочевины (10-20 %) или 0,02 % хлоргексидина биглюконатом. При сочетанном применении мочевины и хлоргексидина отмечается более быстрое очищение гнойных ран и трофических язв от гнойных и некротических масс, раннее восстановление морфологической целостности и функциональной активности клеток, более интенсивное нарастание и дифференцировка элементов репарации, ускорение образования и созревания соединительной ткани.

При неглубокой ране для предупреждения высыхания материала используют полупроницаемые медицинские пленки или компрессионную бумагу, создавая в ране так называемую "влажную камеру". Дренируя обширные полости, между тампонами помещают микроирригаторы для периодического орошения раны перечисленными выше растворами 1-2 раза в сутки.

По соответствующим показаниям больным назначаются анальгетики, антигистаминные и дезинтоксикационные средства, проводят специфическую иммунотерапию. При угрозе

генерализации инфекции, согласно данным бактериологических исследований, применяются антибиотики. Первая перевязка выполняется на вторые сутки с момента операции.

К этому времени тампоны извлекаются из раны легко, без болевых ощущений для пациента. При ревизии раны отторгаются видимые некротические участки ткани, полость струйно промывается растворами антисептиков, тщательно высушивается. При большом количестве некротических масс и обширном воспалении тампоны с иммобилизованными ферментами используются до полного очищения раны. Обычно это происходит на фоне появления и разрастания в ране грануляционной ткани после 2-3 аппликаций салфеток с иммобилизованными ферментами (последующие перевязки проводятся через каждые сутки).

В дальнейшем края ран сближаются полосками пластыря или вторичными швами до полного соприкосновения. Остаточная полость дренируется перчаточной резиной или полихлорвиниловой трубкой для удаления скапливающегося экссудата. Швы снимаются на 8-9 сутки с момента наложения. Если больной к этому времени выписывается из стационара, эта манипуляция производится амбулаторно.

Лечение контролируют визуально при перевязках. Оценивается выраженность воспалительных явлений со стороны краев раны. Биохимическими методами исследуют раневое отделяемое и кровь пациента. Проводят бактериологические исследования микробного спектра ран в процессе лечения.

Мы оценивали результаты лечения более чем 3000 больных с гнойными ранами мягких тканей различной локализации. У большинства пациентов раны образовывались в результате хирургической обработки абсцессов и флегмой грудной и брюшной стенки, ягодиц, конечностей, у части больных имелись ушибленные гнойные раны.

Было показано, что в результате применения салфеток с иммобилизованным трипсином (Протеокс-Т, Протеокс-ТМ, ПАМ-Т, ПАМ-ТЛ) для лечения гнойных ран местные воспаления проходят уже после 2-3-кратного использования материала. Некоторые больные отмечали легкое жжение в ране сразу после перевязки, проходящее через 5-10 минут. Как правило, в течение первых суток исчезали боли, быстро ощелачивалось раневое содержимое, нормализовалась лейкоцитограмма крови, уменьшалась обсемененность ран гноеродной флорой. Сроки появления грануляций и очищения раны сокращались по сравнению с контрольной группой больных в 2 раза, а заживление ран — на 10-15 суток.

Высокая лечебная эффективность наряду с экономичностью использования и простотой применения позволяют рекомендовать широкое применение препаратов иммобилизованного трипсина для лечения гнойных ран.

Лечение трофических язв

Лечение длительно не заживающих ран и трофических язв нижних конечностей наряду с углубленной дифференцировкой их происхождения представляет собой одну из серьезных проблем практической медицины, что обусловлено недостаточной эффективностью большинства общепринятых методов лечения (Григорян А.В. и соавт., 1972; Толстых Г.П. и соавт., 1995; Толстых М.П., 2000). Это обстоятельство может объяснить обилие средств и методов, предложенных для лечения трофических язв (Васютков В.Я. и соавт., 1982; Толстых П.И. и соавт., 1999; Моога Н., 1992). Однако средние сроки заживления язвенного дефекта, которые достигаются при применении консервативных методов, все еще велики, составляя в среднем 28-35 дней (Георгадзе А.К. и соавт., 1988; Тийс В., 1989). Если же речь идет о язвах,

возникших на фоне венозной недостаточности, то их заживление может продолжаться до 400 дней.

Известно, что развитие любых язв обусловлено нарушением трофики тканей и реактивности организма. Тем не менее Григорян А.В., Гостишев В.К. и Толстых П.И. (1971) предлагают подходить к оценке эффективности лечения трофических язв с этиологических и патогенетических позиций. При этом необходимо руководствоваться не обобщенным понятием "трофические язвы", а такими конкретными понятиями, как "трофические язвы венозного генеза", "диабетическая стопа" (симптомокомплекс анатомо-функциональных изменений при сахарном диабете), трофические язвы, обусловленные атеросклерозом, травмами, инфекциями, васкулитами и т. д. (Светухин А.М., 1990; Калинин М.П., 2001; Dahle J.P., 1979). Кроме того, для успешного лечения трофических язв очень важно выделение так называемых молодых язв (до 2-3 месяцев), язв средней продолжительности (более 5 месяцев) и старых язв, существующих в течение нескольких лет (Берченко Г.Н., 1997).

В клинической практике дифференциация методов лечения в зависимости от длительности заболевания практически не осуществляется. Отдавая должное этиологическому фактору, лежащему в основе возникновения язв, следует иметь в виду, что в дальнейшем, по мере развития язвенного процесса, причинно-следственная связь патогенетических механизмов частично утрачивается. В частности, местный патологический процесс поддерживается или прогрессирует за счет появления в тканях язвы и окружающих ее тканях внутриклеточного ацидоза. В эндоплазматическом ретикулуме образуются чрезвычайно агрессивные гидроксильные и супероксидные радикалы, которые при взаимодействии с ненасыщенными жирными кислотами участвуют в реакциях, ведущих к деполяризации мукополисахаридов, окислению белковых сульфгидрильных групп, повреждению нуклеиновых кислот, инактивации или модификации энзимов, приводя в конечном итоге к разрушению клеток (Обухов Л.К. и соавт., 1979).

Как известно, нежизнеспособные ткани и гнойно-некротический субстрат длительно незаживающих ран и трофических язв благоприятствуют размножению патогенной микрофлоры, токсины которой подавляют реакцию местного иммунитета. Активные формы кислорода, продукты жизнедеятельности микроорганизмов и окисленные продукты деградации девитализированных тканей также нарушают процессы заживления язв.

Применение Протеокс-Т и других препаратов иммобилизованного трипсина в первой фазе заживления язв, до их очищения от гнойных и некротических масс, патогенетически оправданно. Под нашим наблюдением находились более 2000 больных с язвами, возникшими на фоне нарушения венозного оттока крови от нижних конечностей. Протеокс-Т применяли по той же методике, что и при лечении гнойных ран.

Анализ результатов консервативного лечения трофических язв венозного генеза показал, что при использовании традиционных методов очищения язвенной поверхности от гнойно-некротических масс происходило в среднем на $7,8 \pm 0,59$ сутки, появление грануляционной ткани — на $19,0 \pm 0,9$ сутки, а частичная (на 50 %) эпителизация развивалась на $25 \pm 2,7$ сутки. Площадь язвенной поверхности в этой группе больных с $1540 \pm 110,7$ мм² уменьшалась к 15 суткам до $980,3 \pm 25,1$ мм², а к 20 суткам — до $801 \pm 15,2$ мм².

Использование для лечения трофических язв Протеокс-Т и других ферментсодержащих раневых покрытий значительно ускоряло появление краевой эпителизации язв, что приводило к достоверному уменьшению площади язвы по сравнению с ее размерами при применении традиционных методов. В случае использования Протеокс-Т площадь язвенной

поверхности на 10 сутки лечения составила $1005 \pm 45,3$ мм², на 15 сутки – $302 \pm 30,9$ мм², на 20 сутки – $215 \pm 30,5$ мм².

По данным гистологических и гистохимических исследований, при применении Протеокс-Т быстрее проходили микроциркуляторные нарушения и уменьшались воспалительные проявления. Также отмечались активация макрофагальной реакции, которая является ключевой в сопряжении воспалительных и репаративных процессов в ране, и стимуляция заживления. При этом стимулировались иммунные реакции, что морфологически проявлялось усилением лимфоцитарной плазмоклеточной реакции с 7 суток лечения.

Следует также отметить и активацию дегрануляции тучных клеток, которые посредством секретируемых ими медиаторов также усиливают репаративный процесс. В целом, воспалительная фаза заживления раны быстрее переходила в репаративную фазу. Отмечалась значительная активация пролиферации фибробластов, фибриллогенеза и фиброгенеза коллагеновых волокон, созревания грануляционной ткани и эпителия. Полноценная грануляционная ткань уже к 7-14 суткам заполняла тканевой дефект, в ней происходили рубцовая трансформация и контракция. К 14 суткам у многих больных отмечался рост эпителиальных клеток на рубцующейся поверхности язвы.

Таким образом, по данным проведенных клинических, планиметрических и морфологических исследований, препараты иммобилизованного трипсина значительно превосходят традиционные методы по эффективности лечения трофических язв венозного генеза, что позволяет сократить сроки санации патологических очагов и эпителизации язв в 1,5-2 раза.

Лечение язвенно-вегетирующей пиодермии

В настоящее время в связи с появлением большого количества устойчивых к антибиотикам болезнетворных микроорганизмов широкое распространение получили гнойничковые заболевания кожи — пиодермии, которые составляют 30 – 40 % от всех кожных болезней и часто имеют хронический характер. 67

Известны способы наружного лечения язв при язвенно-вегетирующей пиодермии с помощью мази Вишневского (Ю. К. Скрипкин // Кожные и венерические болезни. — М.: Медицина, 1979, с. 158), антисептических средств (0,1 %-ный хлоргексидин, 2 %-ный резорцин) и применения 5 – 10 %-ный ихтиоловой мази или мази с антибиотиками (левомеколь).

К недостаткам указанных способов следует отнести как длительность лечения (50 %- ная эпителизация наблюдается на 21-35-е сутки), так и нежелательность использования повязок при наложении мази: повязки накладываются только в случае необходимости при постоянном трении участков кожи, т. к. при закрытии ран повязками длительность лечения увеличивается. Предложенный нами способ лечения язвенно-вегетирующей пиодермии решает задачу ускорения и упрощения способа лечения данного заболевания.

После предварительного туалета язвенной поверхности 3 %-ным раствором перекиси водорода ее закрывают салфеткой Протеокс-Т, при этом салфетку накладывают таким образом, чтобы она покрывала язву и неповрежденную кожу на расстоянии не меньшем чем 3 см от краев язвы.

При увеличении покрытой салфеткой поверхности больше, чем на 3 см от краев язвы, сроки лечения не меняются, а при уменьшении покрытой салфеткой поверхности меньше, чем на 3 см от краев язвы, длительность лечения увеличивается, и при приближении размеров

салфетки к размерам язвы длительность лечения не отличается от результатов лечения известными средствами.

При лечении предложенным способом язвы при хронической язвенно- вегетирующей пиодермии небольших размеров — от 1 до 3 см — закрываются в течение 5 – 7 суток, а средние — от 4 до 10 см — к 10 – 14-м суткам после начала лечения.

Таким образом, на основании результатов лечения больных с применением иммобилизованного трипсина можно сделать вывод о его высокой эффективности в клинической практике, что позволяет рекомендовать его к широкому применению.

Лечение пролежней

Пролежни лечат по общим правилам ведения гнойно-некротических язв, т. е. необходимо предотвращать переход сухого некроза во влажный, для этого рекомендуется протирать кожу вокруг пролежня спиртом, смазывать участки некроза спиртовым раствором йода, а также удалять нежизнеспособные ткани при появлении демаркационной линии.

Необходимо как можно раньше обеспечить адекватное лечение пролежня, соответствующее его состоянию. Следует помнить, что площадь пролежня быстро увеличивается, как в сторону углубления (что опасно вовлечением в процесс костной ткани), так и расширения. 68

Известны способы лечения пролежней мазью «Левомеколь», обладающей противовоспалительным и антимикробным свойствами, а также мазью «Пруксол» (основной компонент — коллагеназа). Однако действие мазей кратковременно. Нами предложен способ лечения пролежня с использованием салфетки с трипсином «Протеокс-Т».

После предварительной обработки (при необходимости удаления нежизнеспособных тканей и эвакуации гнойного отделяемого) поверхность пролежня накрывают салфеткой с трипсином, предварительно увлажненной раствором антисептика или кипяченой водой. Салфетку накладывают таким образом, чтобы она выстилала поврежденную поверхность и покрывала здоровую кожу на расстоянии не меньше, чем 3 см от краев пролежня. Для предупреждения высыхания салфетки используется полиэтиленовая бумага, т. е. создается «влажная камера». Салфетка фиксируется. Контроль за лечением осуществляется на перевязках визуально по степени выраженности воспалительных изменений со стороны краев пролежня.

Нами изучены результаты лечения 2 000 больных с пролежнями различной локализации. Наши наблюдения показали, что использование салфеток с иммобилизованным трипсином при лечении пролежней купирует воспалительный процесс после 3-кратного применения материала. Исчезают болевые ощущения в области пролежня, сдвигается рН раневого отделяемого в щелочную сторону, уменьшается микробная обсемененность.

По сравнению с контрольной группой, в которой лечение проводилось традиционными мазевыми формами, сроки появления грануляционной ткани и эпителизации сокращаются в 2 раза. Высокая клиническая эффективность салфетки с трипсином «Протеокс-Т», атравматичность, удобство применения и доступная цена позволяют рекомендовать этот материал в широкую клиническую практику для лечения пролежней.

Литература

1. Филатов В. Н., Рыльцев В. В. Биологически активные текстильные материалы. Т. 1. Терапевтические системы «Дальцекс-трипсин» // М. Информэлектро. 2002 — 248с.
2. Берченко Г. Н. Морфологические аспекты заживления осложненных ран. // Автореферат дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук. — М. — 1997. — С. 43.
3. Гостищев В. К. Энзимотерапия неспецифической инфекции // Автореферат дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук. — М. — 1972. — С. 45.
4. Григорян А. З., Гостищев В. К., Толстых П. И. Трофические язвы // Монография. — М. — Медицина. — 1971. — С. 192.
5. Калинин М. П. Энергия квантовых генераторов и новые раневые покрытия с полиферментной и антиоксидантной активностью в комплексном лечении длительно не заживающих ран и трофических язв нижних конечностей // Дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук. — М. — 2001.
6. Пензулаева О. Б. Лазерные излучения и полифункциональные раневые покрытия // Комплексное лечение гнойных ран / Автореферат дисс. На соискание ученой степени канд. мед. наук. — М. — 1998. — С. 23.
8. Медушева Е. О. Разработка, экспериментальное обоснование и внедрение в хирургическую практику раневых покрытий с комплексным некролитическим, антимикробным и антиоксидантным действием // Дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук. — М. — 2004.
9. Толстых М. П. Проблема комплексного лечения гнойных ран различного генеза и трофических язв // Дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук. — М. — 2002.
10. Толстых П. И. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в хирургической клинике // Дисс. На соискание ученой степени доктора мед. наук. — М. — 1977.
12. Толстых П. И., Иванян А. А. Дренирование в хирургии, акушерстве и гинекологии. Москва — Смоленск. — 2000. — 295 с.
13. Гостищев В. К. Общая хирургия / Монография. — М. — Медицина. — 1997.
14. Скрипкин Ю.К. / Кожные и венерические болезни. — М. — Медицина. — 1979. — С. 158.