

КРИОСТИМУЛЯЦИЯ ОКОЛОРАНЕВЫХ И РАНЕВЫХ ТКАНЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ДЛИТЕЛЬНО НЕ ЗАЖИВАЮЩИХ РАН И ЯЗВ КОНЕЧНОСТЕЙ

Д. А. ПАСИЧНЫЙ

CRYOSTIMULATION OF WOUND TISSUE IN TREATMENT OF PERSISTING WOUNDS AND ULCERS OF THE EXTREMITIES

D. A. PASICHNY

Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи

Представлен опыт применения разработанного автором метода криостимуляции околораневых и раневых тканей, его сочетания с атравматическим адгезивным растяжением тканей у больных с длительно не заживающими ранами и язвами конечностей. Определены критерии его безопасного применения и эффекты влияния на ткани. Получены положительные результаты в восстановлении опорных и других тканей конечностей.

Ключевые слова: длительно не заживающие раны и язвы, криотерапия, криостимуляция, дерматензия, пластика.

The experience of application of the original method of cryostimulation of wound tissue and its combination with atraumatic adhesive stretching of the tissue in patients with persisting wounds and ulcers of the extremities is presented. The criteria of its safe use and effects of influence on the tissue were determined. Positive results in restoration of supporting and other tissue of the extremities were obtained

Key words: persisting wounds and ulcers, cryotherapy, cryostimulation, dermatension, plastic surgery.

Длительно не заживающие раны (ДНР) и язвы кожи и мягких тканей — распространенные и труднолечимые заболевания, последствием которых является длительная потеря трудоспособности и инвалидность от 10 до 67%. Им свойственна локализация на нижних конечностях, в основном — в 80–90% — на стопах и голени, что обусловлено высокой частотой травмирования последних, затрудненным кровообращением в них и низкой смещаемостью, растяжимостью и податливостью для сил контракции, при которых даже незначительные повреждения могут терять тенденцию к самостоятельному заживлению и стать основанием для длительного консервативного лечения и сложных оперативных вмешательств. Оперативное лечение ДНР и язв по сравнению с консервативным считают более результативным и в некоторых случаях единственно возможным. Поэтому разработка способов хирургического лечения ДНР и язв с помощью физических воздействий, меняющих регенерационный и морфологический статус тканей и способствующих их восстановлению, является весьма актуальной задачей.

Из множества физических воздействий, производимых с целью решения этой задачи, обращают на себя внимание охлаждение и механическое натяжение ткани, поскольку адаптационные и регенераторно-восстановительные реакции на них эволюционно наиболее выработаны.

В лечении холодом выявляются три основных направления: криодеструкция, криостимуляция, гипотермия [1].

Криостимуляция — метод улучшения процессов адаптации, ауторегуляции и регенерации путем дозированного охлаждения тканей до температур выше порога их криоустойчивости. За этот порог принимают наименьшую температуру охлаждения ткани, после которого возможно восстановление ее нормальных структур и функций. Порог криоустойчивости кожи составляет $8,4 \pm 2^\circ\text{C}$ [1–4]. Местного охлаждения тканей добиваются за счет теплообмена с хладагентом, который контактирует с тканями непосредственно в твердом, жидком или парожидкостном состоянии или через охлаждаемые им криоинструменты и различные материалы (марлевые тампоны и пр.). В качестве хладагентов используют жидкий азот с температурой кипения $t_{\text{к}} = -195,8^\circ\text{C}$, лед углекислого газа ($t_{\text{к}} = -78,5^\circ\text{C}$), хлорэтил ($t_{\text{к}} = -12,5^\circ\text{C}$) и другие вещества и их смеси [5]. Клиническим критерием охлаждения покровных тканей до порога их криоустойчивости при различном их контакте с хладагентом является побледнение поверхности тканей и кратковременное появление на ней инея [1, 4, 6–10].

В процессах охлаждения, замораживания и отогревания биологической ткани происходят структурно-функциональные изменения белков [2] — основы биологически активных веществ

межклеточных и межсистемных взаимодействий, компонентов структур клеток и тканей [2, 11, 12]. Фазовые превращения липидов и белков мембран клеток выявляются уже при температурах $+21 \pm 0^\circ\text{C}$. С понижением температур от нулевых до -10°C в клетках образуются трансмембранные дефекты (ТМД), растут их размеры и количество, возрастает проницаемость мембран для ионов, метаболитов и биомолекул малого, среднего, а затем и большого размеров. Образование крупного или множества мелких ТМД приводит к лизису клеток [2, 13], который в диапазоне температур $-0,5 \div -10^\circ\text{C}$ составляет от 2–4 до 30–35% [14, 15]. Различные криповреждения клеток связаны с прямыми и обратными фазовыми переходами воды в лед и возникающими при этом явлениями кристаллизации, рекристаллизации, гиперконцентрации солей и изменениями ионной силы их растворов, уровня кислотности и зарядных характеристик мембран, деградации и фазовых превращений биомолекул и надмолекулярных структур [2, 13].

Местное криповреждение тканей вызывает воспалительно-регенерационные реакции на местном и системном уровнях организма. Течение этих реакций подчинено общим закономерностям, наблюдающимся при различных повреждениях тканей [12, 16], однако отмечают и особенности их развития. К основным клинико-анатомическим проявлениям этих особенностей относят: сбалансированность течения процессов экссудации и пролиферации; снижение уровня микробной обсемененности ран и выраженность процесса отторжения патологических образований; формирование здоровой грануляционной ткани; завершение заживления не грубым рубцом, без склонности к келоидному и гипертрофическому перерождению; сокращение сроков фаз раневого процесса и заживления [2, 4, 6, 10, 16–18].

Гистологические исследования участков кожи, подвергнутых в эксперименте ожогу и криовоздействию, показали, что через 2 сут после него деструкция и тромбоз сосудов сменяются регенерацией, а к 7-м сут активируется пролиферация клеток и увеличивается эпидермальный пласт, тогда как после ожога в этот срок протекают некробиотические процессы, а репаративные — практически заторможены [18]. Показано также, что после криовоздействия быстрее восстанавливается активность окислительно-восстановительных ферментов (сукцинатдегидрогеназы, никотинамидадениндинуклеотида — НАД, НАД-фосфата и лактатдегидрогеназы) [7] — активаторов макрофагов и других фагоцитирующих клеток, их микробной и противоопухолевой способности [19]. Быстрее нормализуется также соотношение кислых и нейтральных мукополисахаридов [7] — главных компонентов основного вещества внеклеточного матрикса как регулятора метаболизма, дифференцировки, пролиферации и организации клеток, процессов заживления [11, 12].

Охлаждение тканей после их ожога до температур $-6,6 \pm 0,5 \div -12,6 \pm 2^\circ\text{C}$ устраняет гипертермию и обусловленную ею их деструкцию, приводит к улучшению гемодинамики, восстановлению окислительно-восстановительных ферментов и мукополисахаридов, а также процессов заживления. Лечебный эффект такого охлаждения сохраняется до конца первых суток и наиболее выражен в первые 3–6 ч после ожога [7, 19].

Воспаление в очаге гнойного процесса в коже и мягких тканях характеризуется как преимущественно экссудативное и затяжное [16]. Исследованиям лечебного криовоздействия на ткани гнойных ран посвящен ряд работ [6, 9, 10, 17, 20–22].

Охлаждение гнойных ран хлорэтилом при экспозиции 3–5 мин сокращает сроки их очищения и заживления [20].

Воздействие на ткани раны и краевую кожу в полосе 0,5–1 см смесью углекислого снега и эфира при экспозиции 3–5 мин в сочетании с ультрафиолетовым облучением и мазевыми повязками замедляет обменные процессы и всасывание продуктов распада, повышает проницаемость сосудов и эффективность антибиотиков [21]. Местная гипотермия повреждений дистальных отделов конечностей задерживает развитие патогенных микроорганизмов [22].

После охлаждения тканей ран у крыс до температур $-8 \div -10^\circ\text{C}$ они очищаются, покрываются грануляциями и заживают на 2–4 сут раньше. На 1–3-и сут количество фагоцитирующих лейкоцитов возрастает примерно в 8 раз, микробная обсемененность снижается в 7–13 раз и более, улучшается сосудисто-тканевая циркуляция. Лечение постинъекционных гнойных ран в клинике подтвердило эффективность криотерапии [6].

В исследовании [17] было показано, что некроз тканей в области гнойного очага не наступает при их охлаждении до температур $-5 \div -10^\circ\text{C}$ жидким азотом и до -30°C льдом глицерина, шарики которого вкладывали в рану. В последнем случае заживление ускориалось в 1,5 раза. Глубокие гнойные очаги ликвидировали многократным охлаждением до температуры -50°C . Воспалительные реакции на криовоздействие были однотипны, а от степени охлаждения зависел уровень местного отека тканей, усиления кровотока, ошелачивания среды, сосудистой проницаемости, экссудации и фагоцитарной активности, а также снижения микробной обсемененности. При этом был достигнут заметный успех в лечении постинъекционных и постфуркуловых абсцессов, панарициев, карбункулов, длительно не заживающих ран с гиперкератозом и гиперплазией.

Криостимулирующее воздействие распылением жидкого азота на гнойные раны, а также его сочетание с сеансом лазерной терапии уменьшало уровень микробной обсемененности на два порядка и сроки очищения ран по сравнению с контрольной группой пациентов. Средние сроки госпита-

лизации в соответствующих группах больных составили 12,1; 10,2 и 16,3 сут [9].

Криостимуляция нагноившихся лапороскопических ран эффективно дополняет их хирургическую обработку. При этом значительно снижается микробная обсемененность ран. К 7-м сут у всех больных была отмечена стерильность экссудата, в то время как в контрольной группе она наблюдалась у 78% пациентов. Средние сроки заживления ран сократились с 27,8 до 24,3 сут [10].

Длительно не заживающим ранам и трофическим язвам свойственно хроническое пролиферативное воспаление [16, 23]. Радикальная хирургическая обработка таких дефектов на конечностях затруднена [24], но благоприятные результаты может дать деструктивно-стимулирующее криовоздействие [17, 25–27].

В. К. Апакидзе при лечении 111 трофических язв голени и стопы наносил на их дно и краевую кожу в полосе 0,5–1 см смесь снега углекислоты и эфира с экспозицией в 1–5 мин в зависимости от глубины язвы. Криовоздействие вызывало острое воспаление с образованием грануляционной ткани в среднем на 17-е сут. Раны малых размеров зажили самостоятельно, а остальные закрыли кожными трансплантатами. Среднее время лечения составило 43 сут. Лечение язвы пятки площадью 10,5 см² было завершено к 74-м сут. Отмечен 100%-й успех лечения [25, 26].

Длительно существующие язвы с гиперкератозом нижних конечностей охлаждали аппликатором из марли в 8–14 слоев, которую обрезали по форме язвы и насыщали жидким азотом. Раны очищались к 15–45-м сут, после чего их закрывали лоскутами кожи. На месте криовоздействия формировались эластичные рубцы, не приводившие к функциональным нарушениям [17, 27].

В своих предшествующих экспериментальных [28, 29] и клинических [30, 31] исследованиях было выявлено стимулирующее влияние околораневых криовоздействий и их сочетания с растяжением кожи на процессы васкуляризации, регенерации тканей раны и ее заживление.

Цель настоящего исследования — разработка метода криостимуляции околораневых, раневых тканей и ее сочетания с атравматичным растяжением околораневых тканей в хирургическом лечении ДНР и язв нижних конечностей.

При выборе параметров криовоздействия учитывали следующие данные и предпосылки.

1. Порог криоустойчивости кожи целостного организма — $8,4 \pm 2^\circ\text{C}$ [1–4] определяет температурный уровень повреждения сосудов микроциркуляторного русла около -10°C [32], так как эпителиальные клетки повреждаются при -20°C , фибробласты дермы при $-30\div-35^\circ\text{C}$ [15]. Температуры ниже -10°C приводят к застою, повышению проницаемости капилляров, разрыву эндотелия, образованию тромбов в просвете сосудов, развитию ишемии, некроза тканей и другим воспалительным реакциям на повреждение [1].

2. При охлаждении кожи *in vivo* в температурном интервале от начала кристаллизации ($-0,5\div-2^\circ\text{C}$) до температуры необратимого повреждения сосудов микроциркуляторного русла -10°C гибнет от 2–4% до 30–35% клеток ткани [14, 15]. Тканевой гомеостаз, как правило, обеспечивается отрицательными обратными связями, поэтому гибель части клеток вызывает пролиферативное возбуждение тех из них, которые остаются жизнеспособными, и восстановление клеточной популяции с некоторым избытком: воспалительный и регенерационно-гиперпластический процесс [33].

3. Обратимо блокируется синаптическая передача возбуждения при температуре ниже $+20^\circ\text{C}$ и проводимость нерва при $+10\div5^\circ\text{C}$. Эти изменения фиксируются ниже температуры превращения тканей в лед ($-2\div-3^\circ\text{C}$) с временной блокадой после отогревания и последующим полным восстановлением функции. Охлажденные до $-10\div-20^\circ\text{C}$ аксоны периферических нервов обычно дегенерируют с восстановлением структуры нерва со скоростью около 1,2 мм/сут [2, 17, 34].

4. Наиболее выражены лечебные эффекты охлаждения поверхностных тканей: для ожогов — при $-6\div-13^\circ\text{C}$ со скоростью охлаждения $3\text{--}37^\circ\text{C}/\text{мин}$ под кожей и продолжительностью 20–30 с [19]; для гнойных ран — при $-8; -10^\circ\text{C}$ с экспозицией 20–30 с [6]; либо $-5; -10^\circ\text{C}$ [17].

5. После аппликации жидкого азота с помощью аппликаторов с ватным кончиком в течение 60 с глубина некроза составляет 1,5 мм при относительной сохранности среднего и глубокого слоев дермы, саленных и потовых желез и волосных фолликулов. Увеличение длительности аппликации свыше нескольких минут мало сказывается на протяженности зоны замораживания [32].

6. Структурно-функциональная неоднородность патологически измененных тканей, различная толщина кожи и ее слоев, кровоснабжение, иннервация, влажность, исходная температура, теплопроводность и теплоемкость делают относительной ориентацию на характеристики криоинструмента или размеры и форму области замораживания с его помощью нормальных тканей во времени. Применение термопар при многократных поверхностных криовоздействиях травматично и обременительно для больного, болезненно и сопряжено с опасностью инфицирования, кроме того, эти устройства имеют значительную погрешность измерения: 1–4% от верхнего предела измерений [35]; $\pm 4^\circ\text{C}$ [19], соизмеримую по величине с безопасным для тканей диапазоном температур $0\div-5^\circ\text{C}$. Поэтому в клинической практике с учетом анализа данных термометрии и последствий воздействия температур на ткани, полученными для криоаппликаторов КД-3 [8] с ватным наконечником [32], а также результатов исследований [6, 19] и критерием безопасного охлаждения тканей было выбрано время существования «белого пятна», т. е. тканевых кристаллов льда, не превышающее 20–25 с

за одну процедуру криообработки, хотя и может быть получено путем нескольких криоаппликаций.

Криоаппликации жидким азотом на ватном носителе были выбраны потому, что, в отличие от парожидкостной струи, они позволяют дифференцированно обрабатывать различные участки тканей, включая раневые карманы, и не столь опасны деструктивными последствиями для тканей, как криоаппликаторы с металлическим наконечником.

Клиническое исследование было проведено в группе больных с длительно не заживающими ранами и язвами нижних конечностей, состоящей из 28 человек (23 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 20 до 83 лет. Криовоздействие и его сочетание с дерматензией проводили у 5 и 23 больных соответственно с 39 ранами — 12 стопы, 25 — голени, 2 — бедер. 22 пациента (79%) неоднократно лечились ранее в хирургических и ожоговых отделениях как консервативно, так и оперативно (выполнялась аутодермопластика). Раневые дефекты размерами от 1,5 до 480 см² были следствием обширных механических повреждений тканей у 9 (11%), ожогов — у 10 (36%), обморожений — у 3 (11%), других причин (электротравма, облитерирующий атеросклероз, хроническая лимфопатическая недостаточность, ревматоидный артрит, пролежни) — у 6 (21%) больных. При этом указанные поражения сочетались с алкоголизмом и явлениями алкогольной полинейропатии в 8, сахарным диабетом — в 3, деменцией — в 2, алиментарным истощением — также в 2 случаях. Площадь раны измеряли с точностью до 1% ($p = 0,05$) по собственной методике [36]. Дерматензию производили по ранее описанному методу [30].

Криовоздействие на околораневые и раневые ткани производили жидким азотом, которым насыщали стерильный ватный тампон, фиксированный хирургическим инструментом. Форму и вид инструмента выбирали в зависимости от размера и расположения дефекта и зоны криовоздействия. Для каждого раневого дефекта использовали отдельную стерильную азотосодержащую емкость. Смену криоаппликаторов производили после обработки околораневых тканей и во время воздействия на раневые ткани. Время криоаппликации — от 2 до 10 с — подбирали в каждом случае индивидуально с учетом интенсивности кровотока в тканях, о которой косвенно судили по времени появления на коже «белого пятна», что соответствовало температурам $-2,2 \div -10^\circ\text{C}$. Криовоздействие обычно повторяли каждые 7–10 сут до заживления раны. При последующих криовоздействиях учитывали интенсивность реакции организма на предыдущие, скорость протекания изменений в ране, зависящую от индивидуальных нарушений кровоснабжения и иннервации в очаге повреждения, а также иммунореактивность организма.

После криовоздействия раневая поверхность выглядела розовой со множеством мелкоточеч-

ных капиллярных кровоизлияний, околораневая кожа гиперемирована, область криовоздействия гипотермична.

При сочетании криообработки с экзодерматензией ран было установлено следующее:

метод способствует очищению ран от некротических тканей и гнойно-фиброзных напластований, появлению или улучшению состояния грануляционной ткани, сохраняющей барьерные функции при сдавлении, связанном с дерматензией;

грануляционная ткань с признаками фиброза к 6–10-м сут трансформируется в формы с признаками более ранних стадий развития, которые сохраняются до конца заживления;

наблюдаются стимуляция и повышение до 0,5–0,7 мм в сут скорости эпителизации в направлениях, поперечных к направлениям стягивания тканей (в направлениях стягивания кайма эпителии сохраняла ширину 2–3 мм до образования струпа в конце заживления раны);

по истечении 5–8 сут становится возможным процесс сокращения длительно незаживающих ран со слабоподвижными краями кожи благодаря индукции, сращиванию с подлежащими тканями и фиброзу грануляций;

повышается податливость кожи, что проявлялось при дерматензии в дополнительном сокращении площади дефектов тканей на 4–7% после первой криообработки, а при последующих это явление выражено слабо;

площадь дефектов увеличивается на 5–10%, возвращаясь к исходной на вторые сутки, хотя при длительно (более 2 мес) не заживающих ранах иногда наблюдалось сокращение площади до 8–10% после первой криообработки.

В результате применения разработанного метода у всех больных к концу курса лечения в сроки от 20 до 60 сут было достигнуто восстановление кожного покрова; у 2 пациентов (с облитерирующим эндартериитом и хронической венозной недостаточностью) в отдаленном периоде возникли рецидивы, потребовавшие дополнительного лечения. После криовоздействий полное заживление наступило у 20% больных и у 60% оно было достигнуто в комбинации с методами оперативной пластики, при сочетании криовоздействия с экзодерматензией — у 48 и 52% соответственно. Такой результат связан с тем, что повторные криовоздействия в местах с малоподвижной и толстой кожей опорных поверхностей в большей степени стимулируют эпителизацию и улучшают состояние грануляционной ткани, а сочетание криовоздействий с экзодерматензией увеличивает вклад в заживление других его компонентов (контракции и вне раневого вставочного роста) и органотипичное замещение тканевого дефекта за счет наращивания окружающих кровеносных тканей. К моменту возникновения показаний к комбинации метода с другими методами пластики были достигнуты значительное, до 60–70%, сокращение площади раны, активизация

остроты воспалительной реакции, улучшение состояния грануляций, их способности воспринимать эпителиальный пласт, повышение подвижности и устойчивости к растяжению краев раны, улучшение их кровоснабжения, видимое по уменьшению времени заполнения капиллярного русла после сдавления и кровоточивости при нанесении разреза. Это существенно уменьшало травматичность вмешательств и способствовало успешному приживлению лоскутов: частично не прижились лоскуты лишь у 2 больных (7%) — у пациента с критической ишемией конечности и у другого в результате самовольного хождения после операции.

В целом проведенное клиническое исследование позволяет сделать выводы о том, что криовоздействие на околораневые и раневые ткани при рассматриваемой патологии

1) активизирует воспаление с переходом его хронической формы в острую и преобладанием экссудативно-пролиферативного компонента с вовлечением в восстановительные процессы большого, чем обычно, объема околораневых тканей;

2) улучшает состояние грануляционной ткани с трансформацией и перестройкой фибрози-

рованной и склерозированной ткани в формы с признаками более ранних стадий развития, восстановлением функций контракции и способности воспринимать наползающий эпителиальный пласт, ранней ее готовности к пластическим вмешательствам, в том числе в местах, опасных возможностью повреждения сосудисто-нервных пучков, суставных капсул, сухожилий, связок, костей с жизнеспособной надкостницей;

3) увеличивает подвижность, эластичность и податливость покровных околораневых тканей при действии растяжения и улучшает кровоток в них;

4) обуславливает формирование эластичного подвижного смещаемого малоразмерного регенерата кожного типа или маловыраженного рубца.

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что криовоздействие в сочетании с экзодерматензией может использоваться как метод выбора для закрытия дефектов мягких тканей конечностей хорошо иннервируемыми тканями, близкими по свойствам к утраченным, а также как метод уменьшения объемов и травматичности оперативной пластики на завершающем этапе этого лечения.

Литература

1. Практическая криомедицина / В. И. Грищенко, Б. П. Сандомирский, Ю. Ю. Колонтай и др. / Под ред. В. И. Грищенко, Б. П. Сандомирского. — К.: Здоров'я, 1987. — 248 с.
2. Белоус А. М., Грищенко В. И. Криобиология. — К.: Наукова думка, 1994. — 432 с.
3. Грищенко В. И., Сандомирский Б. П. Криохирургия: пути и перспективы развития // Харьков. мед. журн. — 1995. — № 1. — С. 5–8.
4. Сандомирский Б. П. Деструктивное и защитное действие низких температур на кожу: Дис. ... д-ра мед. наук. — Харьков, 1982. — 391 с.
5. Низкие температуры в стоматологии / Б. И. Веркин, В. А. Никитин, К. В. Божко и др. — К.: Наукова думка, 1990. — 272 с.
6. Чеканов В. П. Применение холода для лечения гнойных ран (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. — Харьков, 1984. — 160 с.
7. Сандомирский Б. П., Исаев Ю. И., Волина В. В. Холодовое лечение ожогов. — К.: Наукова думка, 1981. — 104 с.
8. Задорожный Б. А. Криотерапия в дерматологии. — К.: Здоров'я, 1985. — 72 с.
9. Лупальцев В. И., Дехтярук И. А., Лупальцев И. В. Локальное дозированное охлаждение в комплексном лечении гнойно-некротических поражений мягких тканей // Успехи современной криобиологии: Тр. 2-й междунар. конф. — Харьков, 1992. — С. 104.
10. Опыт криолечения ран у больных, оперированных по поводу перфоративных язв / А. Е. Ладога, Г. Е. Молодягин, В. М. Зыбин и др. // Пробл. криобиологии. — 2001. — № 3. — С. 84.
11. Гистология (введение в патологию) / Н. В. Бойчук, Р. Р. Исламов, Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Чельшев / Под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. — М.: ГЭОТАР, 1997. — 960 с.
12. Пальцев М. А., Иванов А. А. Межклеточные взаимодействия. — М.: Медицина, 1995. — 224 с.
13. Гулевский А. К., Бондаренко В. А., Белоус А. М. Барьерные свойства биомембран при низких температурах. — К.: Наукова думка, 1988. — 205 с.
14. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи / А. И. Пачес, В. В. Шенталь, Т. П. Птуха и др. — М.: Медицина, 1978. — 168 с.
15. Zaccarian S. A. Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders. — St. Louis, Toronto, Princeton: The C. V. Mosby Company, 1985. — 329 p.
16. Пауков В. С., Кауфман О. Я. Стадии воспаления. Формы воспаления // Воспаление: Руков. для врачей / Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — С. 176–200.
17. Боженков Ю. Г. Криогенное лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Пермь, 1988. — 30 с.
18. Белоус А. М. Проблемы регенерации тканей при местном криовоздействии // Пробл. криобиологии. — 1992. — № 1. — С. 14–18.
19. Исаев Ю. И. Дозированное местное охлаждение в лечении термических ожогов (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. — Харьков, 1979. — 150 с.
20. Мелешкевич А. В. Местная гипотермия как фактор стимуляции регенеративных процессов в гнойной ране // Матер. 8-й науч. сес. Продненского мед. инта. — Минск, 1971. — С. 117–118.

21. *Ковтун В. В.* Применение местной гипотермии при лечении гнойных ран в условиях сухого и жаркого климата // *Здравоохранение Казахстана*.— 1978.— № 8.— С. 87–88.
22. *Литвин Ю. П.* Местная дозированная гипотермия при повреждениях дистальных отделов конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харьков, 1981.— 18 с.
23. *Маянский Д. Н.* Хроническое воспаление.— М.: Медицина, 1991.— 272 с.
24. *Васютков В. Я., Проценко Н. В.* Трофические язвы стопы и голени.— М.: Медицина, 1993.— 160 с.
25. *Апакидзе В. К.* Криотерапия в системе комплексного лечения трофических язв нижних конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1962.— 11 с.
26. *Апакидзе В. К.* Криотерапия трофических язв нижних конечностей.— М.: Медицина, 1967.— 100 с.
27. *Боженков Ю. Г.* Криогенное лечение длительно существующих язв с гиперкератозом // *Вестн. хирургии*.— 1988.— № 6.— С. 133.
28. *Пасичный Д. А.* Заживление ран методом криообработки и растяжения околограневых тканей: эксперимент, морфология, клиника // *Международ. мед. журн.*— 2006.— Т. 12, № 3.— С. 93–100.
29. *Пасичный Д. А.* Ангиостимуляция околограневыми охлаждением и растяжением, ее влияние на плотность сосудов и применение в пластической хирургии // *Международ. мед. журн.*— 2007.— Т. 13, № 2.— С. 63–66.
30. *Пасичный Д. А.* Стимуляция заживления длительно не заживающих ран и дефектов тканей нижних конечностей путем их механического напряжения и криообработки // *II Конгресс хирургов Украины: Зб. наук. робіт*.— Донецьк, 1998.— С. 476–477.
31. *Пасичный Д. А.* Технология адгезивного растяжения кожи и криообработки в лечении ран конечностей // *Международ. мед. журн.*— 2007.— Т. 13, № 3.— С. 71–76.
32. *Закарян С.* Криохирurgia рака кожи и низкотемпературная техника в дерматологии: Пер. с англ.: В 4 ч.— Харьков, 1973.— Ч. 4.— 103 с.
33. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Под ред. Д. С. Саркисова.— М.: Медицина, 1987.— 448 с.
34. Криохирurgia / Под ред. Э. И. Канделя.— М.: Медицина, 1974.— 303 с.
35. Физический энциклопедический словарь / Гл. ред. А. М. Прохоров.— М.: Сов. энциклопедия, 1984.— 757 с.
36. *Пасичный Д. А.* Метод измерения площади и оценки эффективности лечения ран // *Международ. мед. журн.*— 2001.— Т. 7, № 3.— С. 117–120.

Поступила 30.10.2008