

СТИМУЛЯЦИЯ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Военно-медицинский факультет

в УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

В статье детально освещены современные представления о комплексном лечении трофических язв венозной этиологии с отдельным акцентом на проблеме стимуляции репаративных процессов, отражены нерешенные и дискуссионные вопросы, указаны возможные варианты их решения.

Ключевые слова: трофическая язва, стимуляция репарации, тромбоцитарные концентраты.

Лечение трофических язв нижних конечностей является одной из актуальных проблем современной хирургии, решению которой посвящено большое количество исследовательских работ [1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 30].

Согласно определению, сформулированному в 1983 году, хроническая трофическая язва нижней конечности – это открытая рана на голени или стопе, не заживающая более 6 недель [19].

Среди общего количества язвенных поражений нижних конечностей до 80% составляют хронические язвы венозного генеза.

Наиболее частой причиной, приводящей к развитию хронических язв венозной этиологии, является хроническая венозная недостаточность (ХВН) как следствие прогрессирования окклюзионной формы постфлебитического синдрома или восходящей формы варикозной болезни, сопровождающихся клапанной недостаточностью подкожных, перфорантных и глубоких вен [4, 6, 24].

По данным сводной статистики течение ХВН в 15 – 18% случаев осложняется развитием трофических язв [10, 14].

На высокую социальную актуальность проблемы указывает широкое распространение трофических язв [до 2% в популяции], выявляемое многочисленными эпидемиологическими исследованиями на протяжении последних 20 лет [6, 7]. Так, в Республи-

ке Беларусь не менее 500 000 человек страдает трофическими язвами вследствие прогрессирования патологии венозной системы [15]. В России и европейских странах от 1 до 2% взрослого трудоспособного населения имеют трофические язвы, а среди пациентов пожилого и старческого возраста их частота возрастает до 4 – 5%, что составляет не менее 1,5 млн. россиян. В США этот показатель по разным оценкам составляет от 1% (около 300 тысяч человек) до 3% населения (1 млн. человек) [9, 30].

К факторам риска возникновения трофических язв при наличии заболеваний вен относят ожирение, травматизацию кожных покровов, возраст старше 65 лет, перенесенный ранее тромбоз глубоких вен или тромбофлебит в анамнезе.

Важной особенностью трофических язв венозной этиологии является высокая частота их рецидивирования вследствие определенной резистентности к существующим методам лечения: после хирургического лечения, по данным разных авторов, возврат заболевания возможен в 4,8-31,6% случаях, в результате применения консервативных методов – от 15 до 100%. При увеличении сроков наблюдения после оперативного лечения частота рецидивов венозных трофических язв нижних конечностей колеблется от 28 до 70% [8, 9].

Длительное существование язв со склонностью к рецидивам приводит в ряде случаев к развитию таких чрезвычайно опас-

ных осложнений как остеомиелит и малигнизация, что еще более значительно снижает качество жизни пациентов, из-за чего они вынуждены преждевременно прекращать трудовую деятельность по причине временной или стойкой утраты трудоспособности.

Являясь важной медико-социальной проблемой современного общества, лечение пациентов с трофическими язвами требует значительных финансовых средств [30]. Так, средняя стоимость лечения больного с трофическими язвами в Германии составляет около 9569 € в год. В США общие финансовые затраты на лечение больных с трофическими язвами оцениваются в 2 млн. долларов ежегодно [24].

Таким образом, и в настоящее время борьба с этой патологией все ещё остается «крестом хирургов» по образному выражению С.И. Спасокукоцкого [13].

Цель работы – провести анализ существующих методик комплексного лечения трофических язв венозной этиологии с отдельным акцентом на проблеме стимуляции репаративных процессов, уточнить нерешенные и дискуссионные вопросы, указать возможные варианты их решения.

Материал и методы

По данным научных литературных источников представлены различные принципы и методы лечения хронических язв при прогрессировании ХВН.

Результаты и обсуждение

Существующие классификации относят наличие открытой или зажившей трофической язвы к третьей степени ХВН (по классификации Е.Г.Яблокова). По классификации СЕАР (клинические проявления, этиология, анатомия и патофизиология) открытая или зажившая трофическая язва относится к наиболее тяжелым формам заболеваний вен – классам С6 (открытая язва) и С5 (зажившая язва) [22].

Сами же трофические язвы классифицируют как минимум по 11 признакам – этиологии, клиническим проявлениям, локализации, иммунологическому статусу и др. [4].

Патогенез возникновения язвенного поражения при заболеваниях вен до конца не раскрыт. Венозная гипертензия и развивающаяся венозная недостаточность считаются ключевыми механизмами возникновения трофических язв. Постоянная флебогипертензия и венозный стаз приводят к повреждению микроциркуляторного русла, увеличению капиллярной фильтрации и вызывают воспалительный процесс. Активация лейкоцитарной агрессии, повреждение эндотелия, повышенная агрегация тромбоцитов и внутриклеточный отек способствуют развитию венозных язв, ухудшают заживление [24].

Клинически трофическая язва в процессе формирования проходит несколько этапов. Сначала на коже, обычно в области медиальной лодыжки, формируется зона гиперпигментации. Это связано с выходом эритроцитов за пределы сосудистого русла и отложением пигмента гемосидерина, который проявляет свои антигенные свойства и поддерживает воспаление. Через некоторое время в центре зоны гиперпигментации развивается «белая атрофия кожи» – участок кожи белесоватого цвета, напоминающий натек парафина. Это состояние рассматривается как предъязвенное. В дальнейшем минимальная травма и отсутствие лечения приводят к возникновению язвенного дефекта. По мере прогрессирования изменяется форма трофических язв и увеличивается их площадь. При длительном течении и отсутствии лечения венозные трофические язвы могут достигать гигантских размеров и охватывать всю окружность голени [4, 10].

Множественное рецидивирование, большая длительность существования, хронический воспалительный процесс приводят к развитию липодерматосклероза [16].

Чаще всего, венозные трофические язвы локализуются в области внутренней лодыжки, где верифицируются несостоятельные перфоранты. Именно здесь наблюдаются наиболее тяже-

лые флебогемодинамические процессы, тут встречаются потоки крови, возникающие за счет клапанной недостаточности поверхностных вен и перфорантных вен из группы Кокета, и трофическая язва формируется наиболее быстро. Рецидив язвы в этом месте является характерным для венозной этиологии. Установлено, что возраст больных имеет относительное значение.

Язва в большинстве случаев сопровождается симптомами дерматита, целлюлита, экземы, а применение в большом количестве многочисленных мазевых повязок и растворов антисептиков приводит к прогрессированию этих симптомов [2].

Ключевыми лечебными мероприятиями с доказанной эффективностью в отношении трофических язв являются возвышенное положение конечности, компрессионная терапия, местное лечение под повязкой, фармакотерапия [2, 6]. Современное терапевтическое и местное лечение позволяет закрыть до 80% венозных трофических язв без использования хирургических методов, однако у 30% из них в течение года наступает рецидив. В ряде случаев показано хирургическое лечение – в случае больших по размеру язв, длительного существования и рефрактерности к консервативному лечению радикальное удаление фиброно-измененных тканей считается оправданным.

Хирургическое вмешательство при венозных трофических язвах преследует следующие основные задачи: устранение патологического вено-венозного рефлюкса, ускорение заживления язв, восполнение при необходимости дефекта тканей в месте трофической язвы, предотвращение рецидива [29].

Классическим вмешательством на подкожных магистралах у больных с венозными трофическими язвами является комбинированная флебэктомия (короткий или длинный стриппинг) с диссекцией перфорантных вен [9]. На сегодняшний день это достаточно травматичное вмешательство постепенно вытесняется более щадящими методиками:

- эндовазальная лазерная коагуляция;
- катетерная склерооблитерация;
- радиочастотная облитерация.

При наличии трофических язв подход к выполнению операции может быть двояким:

- консервативная терапия и перевязки до заживления трофических язв и купирования воспалительного процесса с последующим радикальным хирургическим вмешательством;
- оперативное лечение проводится, не дожидаясь заживления трофической язвы. Последний подход считается более адекватным [18].

Большие по площади трофические язвы требуют пластического закрытия. Такая пластика показана после выполнения хирургической коррекции патологической флебогемодинамики. Без проведения радикальной операции на венозной системе такая операция неэффективна [9, 29]. Наиболее простой для повседневного применения является методика закрытия язвенного дефекта расщепленным кожным лоскутом по Тиршу. После проведения операции укрытая кожным лоскутом язвенная поверхность ведется под повязкой. Вместе с тем, использование этого вида вмешательства не всегда позволяет достигнуть хорошего результата. Существует необходимость совершенствования методики свободной кожной пластики расщепленным лоскутом с одновременной стимуляцией процессов естественной репарации.

Эластическая компрессия является обязательным компонентом в лечении венозных трофических язв. Таким больным показан третий класс компрессии. Основные эффекты компрессионного трикотажа связаны с уменьшением диаметра поверхностных вен, ускорением оттока венозной крови, усилением лимфодренажа. Компрессионная терапия уменьшает отек, улучшает венозный возврат, стимулирует заживления язв и снижает боль. После заживления язв пожизненная компрессионная терапия

☆ В помощь войсковому врачу

снижает риск рецидива. Однако использование постоянной компрессии может ограничиваться наличием боли, наличием отделяемого из язвы, контактным дерматитом [30].

Возвышенное положение конечности совместно с эластической компрессией также является обоснованным методом лечения. В ряде исследований показано, что возвышенное положение повышает скорость кровотока в венозной системе до 45%.

Эффективность медикаментозных средств при лечении венозных трофических язв неоднозначна. Влияние многих лекарственных средства, используемых в клинической практике для стимуляции заживления трофических язв, подвергается сомнению. В частности, это относится к депротенинизированным дериватам крови («Солкосерил», «Актовегин»), гидроксирозидам («Венорутон», «Троксерутин»). К лекарственным средствам, эффективность которых считается доказанной в комплексном лечении венозных трофических язв, относятся пентоксифиллин, микронизированный диосмин и аспирин. Синтетический аналог простаглицлина илопрост в ряде исследований достоверно снижал время заживления трофических язв, однако этот препарат крайне дорогой и зарегистрирован только в некоторых странах.

Несмотря на то, что бактериальная контаминация и/или инфекция сопутствует венозным язвам, использование антибактериальных препаратов в комплексе лечения подвергается сомнению. Недавний Кохрановский обзор 22 рандомизированных клинических исследований, изучающих системное или местное применение антибактериальных препаратов или антисептиков, не выявил доказательств, что рутинное использование антибиотиков улучшает заживление язв.

Еще одним методом ведения трофических язв является использование вакуумной среды. Однако клиническая значимость этого метода еще изучена недостаточно.

Местное лечение используется в большинстве случаев при трофических язвах. Одним из важнейших факторов, влияющих на результаты лечения больных с трофическими язвами, является правильный подбор перевязочных средств с учетом фазы течения раневого процесса. При лечении венозных трофических язв необходимо выбирать повязки, которые могут эффективно работать под повышенным внешним давлением, хорошо сочетаясь с эластической компрессией. В настоящее время доступен широкий выбор перевязочных средств: гидроколлоиды, гидрогели, мази или просто неадгезивные [2, 24]. Несмотря на значительный прогресс в области создания препаратов для местного лечения, сроки заживления язв у большинства пациентов составляют в среднем около 2-3 месяцев, ремиссия часто продолжается не более 2 – 3 лет, а частота рецидивов достигает 60-80% [8, 9]. Более того, мета-анализ 42 рандомизированных клинических исследований с общим количеством более 1000 пациентов не выявил существенной разницы в применяемых перевязочных средствах. Показано, что дорогие гидроколлоидные повязки не имеют преимуществ перед простыми неадгезивными перевязочными средствами, а выбор перевязочных средств при лечении венозных трофических язв определяется стоимостью, легкостью применения и личными предпочтениями врача.

Таким образом, существующие методы местного лечения трофических язв, направленные на стимуляцию репаративных процессов и ускорение заживления, показывают недостаточную клиническую эффективность и нуждаются в совершенствовании.

Регенерация ран представляет собой сложный биологический процесс, включающий гемостаз, воспаление, пролиферацию, ангиогенез, синтез и ремоделирование внеклеточного матрикса. Тромбоциты – одни из наиболее многочисленных клеток, присутствующих в ране после повреждения. В дополнение

к известным функциям гемостаза, они выделяют вещества, которые регулируют ключевые аспекты заживления мягких тканей. После активации тромбоциты выделяют гранулы, которые содержат факторы роста (ФР), коагуляционные белки, молекулы адгезии, цитокины и др. Основные источники этих веществ – α -гранулы тромбоцитов. Известно как минимум 60 активных субстанций, содержащихся в тромбоцитах и оказывающих влияние на процесс заживления. Они привлекают недифференцированные клетки в область повреждения и запускают процесс их митоза этих клеток. Среди них факторы роста являются наиболее важными. Основные факторы роста, идентифицированные к настоящему времени: тромбоцитарный фактор роста, PDGF (PDGF-aa, PDGF-bb, PDGF-ab); трансформирующий фактор роста, TGF (TGF α & β); эпидермальный фактор роста, EGF; фактор роста фибробластов, FGF; фактор роста кератиноцитов, KGF; инсулиноподобный фактор роста, IGF; фактор роста эндотелия сосудов, VEGF; интерлейкин 8, IL-8; фактор некроза опухоли альфа, TNF- α ; фактора роста соединительной ткани, CTGF; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, GM-CSF. Было показано, что факторы роста, выделяемые из тромбоцитов, стимулируют пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [21]. Результаты проведенных клинических исследований показали, что использование факторов роста ускоряет заживление поврежденных тканей [28].

Вместе с тем, существующие коммерческие препараты рекомбинантных (экзогенных) ростовых факторов для стимуляции естественной регенерации при локальном использовании не нашли широкого применения в клинической практике по ряду причин: кратковременность действия вследствие разрушения в кислой среде раневого экссудата, быстрое вымывание из раны, высокая стоимость препарата, неэффективность при обширных трофических язвах из-за отсутствия клеток-мишеней в зоне повреждения [5].

Использование препаратов крови для закрытия ран и стимуляции заживления началось с использования фибринового клея, впервые описанного более 40 лет назад и состоящего из концентрированного фибриногена. Аутологичный фибриновый клей является одним из эффективных средств, достоверно снижающих риск контаминации, но его использование остается ограниченным вследствие сложности и высокой стоимости производства [25]. В последнее десятилетие значительно увеличилось внимание к использованию тромбоцитарных концентратов как альтернативы фибринового клею. Тромбоцитарные концентраты, которые используются в медицине для коррекции тромбоцитопении, являются наиболее доступными источниками естественных факторов роста. Стандартный тромбоцитарный концентрат для трансфузии называется плазма с высоким содержанием тромбоцитов или обогащенная тромбоцитами плазма, БоТП (platelet-rich plasma – PRP). В настоящее время существует множество протоколов, устройств и способов получения таких субстанций, большинство из которых называются одинаково-PRP [20].

Все способы получения PRP содержат одинаковые ключевые позиции: получение цельной крови, центрифугирование и разделение ее на несколько слоев с целью получения концентрата тромбоцитов. Для наличия стимулирующего эффекта концентрация тромбоцитов не должна быть ниже 1×10^6 /мкл. В дальнейшем необходима биологическая или химическая дегрануляция α -гранул тромбоцитов.

Для этого и были предложены различные методики получения обогащенной тромбоцитами плазмы. Традиционную PRP обычно получают в два этапа [27]. На первом этапе PRP формируется путем отделения тромбоцитарного концентрата от обедненной тромбоцитами плазмы, фракции лейкоцитов и тромбоцитов, содержащихся в цельной крови. На втором этапе, экзо-

генный тромбин или другой активатор, например, Bathroxobin, добавляется вместе с хлоридом или глюконатом кальция к тромбоцитарному концентрату и обедненной тромбоцитами плазме. Это позволяет фибриногену перейти в фибрин с формированием фибриновой сети. Однако использование различных антикоагулянтов, бычьего тромбина, хлорида кальция для активации тромбоцитов чревато развитием сенсбилизации и негативным влиянием на биологические свойства готового биопродукта [28]. Из-за слабых механических свойств использование традиционной PRP в жидкой форме в клинических условиях сопряжено с техническими сложностями и требует специальной фиксации в месте применения. В противном случае существует возможность вымывания высвобождаемых факторов роста в процессе операции. Таким образом, существующие формы аутологичной PRP обычно хрупкие, нестабильные и склонны к быстрому фибринолизу и растворению после нанесения.

Следующим этапом создания формы PRP, удобной для клинического применения, явилось создание обогащенного тромбоцитами фибрина – БоТФ (platelet-rich fibrin – PRF) и его модификации с фиксирующей матрицей (platelet-rich fibrin matrix – PRFM). В данном случае естественная и медленная полимеризация, которая происходит в процессе центрифугирования, не требует ни антикоагулянтов, ни бычьего тромбина. При этом теоретически, тромбоциты (P-PRF) и комплекс тромбоциты-лейкоциты (L-PRF) в больших количествах задерживаются в фибриновых сетках, что дает возможность (при последующей специальной обработке) получить различные по механическим свойствам препараты (тромбоцитарный гель, пластина, мембрана и т.д.). Более того, биопродукт обладает многоклеточной структурой [11]. В ряде исследований изучалась возможность использования PRF-мембраны в челюстно-лицевой, пластической хирургии, оториноларингологии. При этом отмечено, что при местном использовании мембраны, абсорбция наступала в сроки от 1 до 2 недель.

В исследовании Lucarelli et al. [26] изучались механические свойства PRFM, распределение в матрице тромбоцитов, количественная оценка высвобождаемых из этой системы факторов роста. Авторы в исследовании указывают на то, что тромбоциты при микроскопическом исследовании были расположены с одной стороны матрицы. Повышенные уровни факторов роста (PDGF-AA, PDGF-AB, EGF, VEGF, bFGF and TGF-β1) были зафиксированы в среде с PRFM через 1 день. В заключении авторы указывают, что PRFM, созданная в отсутствие экзогенного тромбина, является потенциальным средством для ускорения заживления тканей. Недавно были выпущены и коммерческие системы для получения PRFM (FIBRINET®, Aesthetic Factors, LLC and Cascade Medical Enterprises, LLC).

Ряд исследователей изучали местное лечение хронических венозных язв с помощью замороженного аутологичного тромбоцитарного концентрата (frozen autologous platelets – FAP). Авторы пришли к заключению, что использование FAP существенно не влияет на заживление трофических язв.

Обобщая историю получения тромбоцитарных концентратов для местного применения, некоторые авторы классифицируют способы их получения по целому ряду признаков – длительности приготовления, стоимости используемого оборудования, объему получаемого концентрата, содержанию тромбоцитов и лейкоцитов и их сохранности, концентрации фибриногена и степени полимеризации фибрина [20]. Исходя из этих параметров, авторы классифицируют существующие методы получения тромбоцитарных концентратов на 4 категории: простая обогащенная тромбоцитами плазма (purePRP, P-PRP), плазма, обогащенная тромбоцитами и лейкоцитами (leucocyte-rich PRP, L-PRP), простой обогащенный тромбоцитами фибрин

(purePRF, P-PRF), фибрин, обогащенный тромбоцитами и лейкоцитами (leucocyte-rich PRF, L-PRF).

Опубликованные исследования, проведенные *in vitro*, продемонстрировали способность PRP стимулировать пролиферацию целого ряда клеток: остеобластов, фибробластов, мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, хондроцитов. В то же время были получены и противоположные результаты. Изучалось влияние PRP и на дифференцировку клеток. Так же были получены противоположные результаты: влияние было как стимулирующим, так и ингибирующим. Этот вопрос по-прежнему остается открытым, в т.ч. из-за множества протоколов получения PRP/PRF.

Ряд исследований обозначили важную роль лейкоцитов в PRP, как из-за антиинфекционных способностей, так и в качестве иммунорегуляторов. Отмечено, что лейкоциты так же продуцируют большое количество VEGF [23].

С момента разработки факторы роста используется в стоматологии, ортопедии, оториноларингологии, офтальмологии, доступно более 10 готовых субстанций, однако их применение в комплексном лечении трофических язв и длительно незаживающих ран ограничено единичными сообщениями. В частности, исследование, проведенное на 18 пациентах, показало стимулирующее действие тромбоцитарного геля на формирование грануляционной ткани при лечении хронических язв. Добавление тромбоцитарного геля к лечению достоверно повышало эффективность лечения у пациентов с диабетической стопой [20].

Заключение. Таким образом, дополнительные исследования необходимы, для определения влияний тромбоцитарных концентратов на изменения функциональных характеристик фибробластов человека, в том числе продукции ими различных типов коллагенов, ростовых факторов и медиаторов. Кроме того нуждаются в изучении антимикробные свойства и роль лейкоцитов в составе L-PRF. Существует необходимость разработки технологий получения различных форм аутогенных тромбоцитарных концентратов, с подтверждением содержания в них ростовых факторов, уточнением показаний и методик их применения с оценкой клинической эффективности стимуляции репаративных процессов в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии.

Литература

1. *Взвесь аутогенных тромбоцитов в местном лечении ишемических трофических язв нижних конечностей* / Д. Ю. Андреев [и др.] // Вестник хирургии. – 2009. – Т. 168.-№ 6. – С. 45 – 48.
2. *Богданец, Л. И.* Стратегия и тактика лечения трофических язв венозного генеза: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.27 / Л. И. Богданец; Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2008. – 46с.
3. *Гриценко, В. В.* Современные аспекты диагностики и лечения трофических язв венозной этиологии: пособие для врачей общей практики / В. В. Гриценко, П. И. Орловский, А. Ж. Мельцова. – СПб, 2007. – 48 с.
4. *Гришин, И. Н.* Варикоз и варикозная болезнь нижних конечностей / И. Н. Гришин, В. Н. Подгайский, И. С. Старосветская. – Мн.: Выш. шк., 2005. – 253с.
5. *Зорин, В. Л.* Дermalные фибробласты для лечения дефектов кожи / Зорин В.Л., Зорина А.И., Петракова О.С., Черкасов В.Р. / Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – т. IV, №4. – 2009. – С. 26.
6. *Лечение трофических язв венозной этиологии: пособие для врачей* / под ред. В. С. Савельева. – М., 2000. – 22 с.
7. *Липницкий, Е. М.* Лечение трофических язв нижних конечностей/ Е. М. Липницкий. – М.: Медицина, 2001. – 160 с.
8. *Основы клинической флебологии* / под ред. Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, М. И. Лыткина. – М.: Медицина, 2005.-С. 202-222.
9. *Флебология: рук-во для врачей* / под ред. В. С. Савельева. – М: Медицина,-2001. – 664 с.

☆ В помощь войсковому врачу

10. Савельев, В. С. Венозные трофические язвы. Мифы и реальность / В. С. Савельев, А. И. Кириенко, В. Ю. Богачев // Флебологическая. – 2000.-№ 11. – С. 5 – 10.

11. Светухин, А. М. Комплексное лечение трофических язв при венозной недостаточности / А. М. Светухин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002.-№ 3.-С. 22-24.

12. Клеточная терапия в лечении трофических язв нижних конечностей / В. М. Седов [и др.] // Вестник хирургии.-2006.-Т. 165.-№ 2.-С. 90-94.

13. Спасокукоцкий, С. И. Избранные труды. / С. И. Спасокукоцкий.-М., 1948.-Т. 2.-с. 267.

14. Стойко, Ю. М. Комплексное лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей в стадии трофических расстройств. / Ю. М. Стойко, Е. В. Шайдаков, Н. А. Ермаков // Consilium medicum. Приложение. – 2001. – Т. 3.-№ 7.-С. 28 – 31.

15. Чур, Н. Н. Лечение трофических язв нижних конечностей венозного генеза / Н. Н. Чур, И. Н. Гришин, С. Н. Чур // Медицинские новости. – 2005.-№ 12. – С. 79-83

16. Чур, Н. Н. Трофические язвы нижних конечностей / Н. Н. Чур, И. Н. Гришин, С. Н. Чур. – Мн.: Асобоны, 2008. – 148 с.

17. Bennett, N. T. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors / N. T. Bennett, G. S. Schultz // Am J Surg. – 1993.-Jun; 165(6). – P.728-37.

18. Bergan, J. J. Venous ulcers / C.K. Shortell editors. // Copyright Elsevier Inc; 2007. – 234p.

19. Dale, J. J. Chronic ulcers of the leg: a study of prevalence in a Scottish community / J. J. Dale // Health Bull. – 1983.-41(6). – P.310-314.

20. Dohan Ehrenfest, D.M Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich

fibrin (L-PRF) / D.M. Dohan Ehrenfest, L. Rasmusson, T. Albrektsson // Trends Biotechnol. – 2009.-Mar;27(3). – P.158-67.

21. Platelet lysates promote mesenchymal stem cell expansion: a safety substitute for animal serum in cell-based therapy applications / C. Doucet et al. // J. Cell. Physiol. – 2005.-32(5). – P.228 – 236

22. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. / B. Eklof et al. // J. Vasc. Surg. – 2004.-40(6). – P.1248-52.

23. Platelet-rich plasma: growth factors and pro-and anti-inflammatory properties / H. El-Sharkawy et al. // J. Periodontol. – 2005.-№8. – P. 661 – 669.

24. Etufugh, C. N. Venous ulcers / C. N. Etufugh, T. J. Phillips // Clin. Dermatol. – 2007.-25(1). – P.121-130.

25. Gible, J. W. Fibrin glue: the perfect operative sealant? / J. W. Gible, P. M. Ness // Transfusion. – 1990.-№30. – P.741 – 747.

26. A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix / E. Lucarelli et al. // Eur. Cell. Mater. – 2010.-№1. – P.13-23.

27. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx et al. // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 1998.-№5. – P. 638-646.

28. Marx, R. E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R. E. Marx // Implant. Dent. – 2001.-№10(4). – P.225-228.

29. Guidelines for the treatment of venous ulcers / M. C. Robson et al. // Wound. Repair. Regen. – 2006.-№14(6). – P.649-662.

30. Ruckley, C. V. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers / C. V. Ruckley // Angiology. – 1997.-№48(1). – P.67-69.

Поступила 08.03.2012 г.