

В.Г. БОГДАН, Д.А. ТОЛСТОВ

**ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ
ТРОМБОЦИТАРНЫХ КОНЦЕНТРАТОВ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ
ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Цель. Провести анализ клинической и социальной эффективности разработанного способа применения аутологичных тромбоцитарных концентратов (АТК) в комплексном лечении пациентов с трофическими язвами венозной этиологии малых размеров.

Материал и методы. Оценены ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения 58 пациентов с хроническими трофическими язвами венозной этиологии. После патогенетической хирургической коррекции, направленной на устранение причины развития язвы, в зависимости от дальнейшего варианта лечения пациенты были распределены на 2 группы. В основной группе дополнительно для стимуляции репарации трофической язвы применяли комплексный способ использования АТК: обогащенного тромбоцитами фибринового матрикса (ОТФМ) и обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). В группе сравнения выполняли только основной комплекс лечебных мероприятий. Оценка клинической эффективности различных вариантов лечения проведена по динамике изменения площади язвенного дефекта, скорости эпителизации, времени полной эпителизации язвы, продолжительности стационарного лечения. Социальный эффект оценивали на основании анализа показателей качества жизни по опроснику CIVIQ.

Результаты. Установлено, что дополнительное использование АТК в комплексном лечении пациентов с трофическими язвами венозной этиологии приводит к увеличению скорости эпителизации до 0,09 (0,04; 0,2) см²/сут, значимому ($p < 0,05$) уменьшению площади язвенного дефекта в динамике, сокращению ($p < 0,05$) на 10 суток времени наступления полного заживления язвы, росту качества жизни по опроснику CIVIQ на 12,5 баллов ($p < 0,05$).

Заключение. Разработанный метод лечения пациентов с трофическими язвами венозной этиологии, основанный на стимулирующем влиянии АТК, позволяет повысить эффективность комплексного лечения и добиться положительного социального эффекта в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: трофические язвы, хроническая венозная недостаточность, аутологичные тромбоцитарные концентраты, обогащенная тромбоцитами плазма, заживление ран, рандомизированное исследование

Objectives. To analyze the clinical and social efficiency of the designed method of autologous platelet concentrates (APC) application in the complex treatment of patients with small-sized trophic venous ulcers.

Methods. Short- and long-term treatment results of 58 patients with chronic trophic ulcers of venous etiology have been evaluated. After pathogenetic surgical correction aimed to eliminate the causes of ulcers patients were divided into 2 groups depending on the method of treatment. In the main group to stimulate additionally the repairing of trophic ulcer a combined method of APC use (platelet-rich fibrin matrix (OTFM) and platelet-rich plasma (PRP) have been used. The main complex treatment has been performed in the comparison group. The clinical effectiveness of different treatment option was evaluated by means of the dynamics of changes of the ulcer area, epithelization rate, time of complete ulcer epithelization, duration of hospitalization. Social effect was estimated based on the analysis of life quality according to CIVIQ questionnaire.

Results. The additional use of APC in the complex treatment of patients with trophic venous ulcers was found out to lead to the increased rate of epithelization up to 0,09 (0,04; 0,2) cm² per day, significant reduction of ulcerous defect in dynamics ($p < 0,05$), decline of complete ulcer healing occurrence ($p < 0,05$) on the 10th day, increase of life quality according to questionnaire CIVIQ on 12,5 points ($p < 0,05$).

Conclusions. The developed method of treating patients with trophic venous ulcers based on a stimulating effect of autologous platelet concentrates is considered to improve the efficiency of complex treatment and achieve a significant social effect in the postoperative period.

Keywords: venous ulcers, chronic venous insufficiency, autologous platelet concentrates, platelet-rich plasma, wound healing, randomized trials

Novosti Khirurgii. 2014 May-Jun; Vol 22 (3): 344-350

Prospective randomized clinical trials of efficiency of autologous platelet-derived concentrates to stimulate regeneration of trophic ulcers of venous etiology

V.G. Bogdan, D.A. Tolstov

Введение

Существование многочисленных способов и методов лечения трофических язв (ТЯ) нижних конечностей венозного генеза с неоднозначной оценкой их клинической и социальной эффективности подтверждает наличие в современной хирургии вопросов практической направленности, требующих адекватного решения [1, 2].

На сегодняшний день общепризнанным является положение о том, что эффективное лечение данного контингента пациентов возможно только при использовании комплексного подхода, предусматривающего хирургическую коррекцию основной патогенетической причины — флебогипертензии, компрессионную терапию, медикаментозное воздействие и лечение самого язвенного дефекта [1, 2].

ТЯ венозной этиологии характеризуются высокой частотой рецидивирования ввиду 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 ТЯ нижних конечностей колеблется от 28 до 70% [1].

Одной из возможных причин этого является наличие резкого снижения способности тканей к репарации в области хронической язвы. В отличие от ран, являющихся результатом одномоментного внешнего воздействия повреждающего фактора, в случае ТЯ наблюдаются признаки сразу всех трех фаз раневого процесса: воспаления, пролиферации и эпителизации. В длительно существующих ТЯ могут одновременно присутствовать участки некроза, грануляции, серозно-гнойное отделяемое и краевая эпителизация [2]. Кроме этого, в области ТЯ установлены нарушения в реализации локального влияния факторов роста, цитокинов и протеаз, что дает основания отдельным авторам рассматривать этот вид поражения как «остановившийся» на этапах воспаления и пролиферации [3].

Ряд исследователей отмечают, что венозная гипертензия непосредственно предопределяет низкий темп роста количества фибробластов в области ТЯ, инициирует отложения фибрина и других макромолекул, что приводит к изоляции факторов роста и делает их недоступными для воздействия на эффекторные точки приложения [4, 5]. Кроме того, установлено, что фибробласты, выделенные из венозных ТЯ, демонстрируют сниженную способность к росту и проявляют свойства «старения» [6]. Вместе с тем,

показано, что нарушенные функциональные характеристики фибробластов в культуре могут быть восстановлены посредством воздействия различных факторов роста и медиаторов, в частности основного фактора роста фибробластов, эпидермального фактора роста, интерлейкин-1 β , фактора некроза опухоли- α и т.д. [5, 7, 8].

Полученные в последние годы данные о биологических процессах, протекающих в хронических ранах на клеточно-молекулярном уровне, позволили расширить представления о патогенезе ТЯ и предложить новые подходы к их лечению.

Так, результаты проведенных клинических исследований показали, что использование факторов роста ускоряет заживление поврежденных тканей [9]. Вместе с тем, существующие коммерческие препараты рекомбинантных (экзогенных) ростовых факторов для стимуляции естественной регенерации ТЯ 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 [10].

Пристальное внимание современных исследователей обращено на использование тромбоцитарных концентратов (ТК) в качестве субстанции, способствующей активации метаболических и репаративных процессов в ране. ТК представляет собой биологический продукт, получаемый из аутологичной крови человека с концентрацией тромбоцитов в нем более 1 000 000/мкл в небольшом количестве плазмы [11]. Доказано, что стимулирующий эффект ТК обусловлен высоким содержанием ростовых факторов, которые высвобождаются из альфа-гранул при активации тромбоцитов. Аутологичное происхождение ТК исключает риск возникновения аллергических реакций и осложнений, а также трансмиссивных заболеваний. Уникальность и специфичность ТК (в отличие от рекомбинантных ростовых факторов) определяется локальным многофакторным воздействием высококонцентрированного комплекса биологических медиаторов — факторов роста, которые находятся в естественных соотношениях и активном взаимодействии, на аутологичные ткани путем сложного и многоступенчатого регулирования каскада ключевых клеточных реакций (хемотаксиса, миграции, митогенеза, дифференцировки и др.), направленных на регуляцию и стимуляцию процессов естественной регенерации [11, 12]. Существующие различные варианты методик получения ТК по конечному продукту можно условно разделить на 2 основные категории: обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) [platelet-rich

plasma (PRP)] и обогащенный тромбоцитами фибриновый матрикс (ОТФМ) [platelet-rich fibrin (PRF)] [12]. В клинической практике описаны случаи успешного применения ОТП для репарации ожоговых ран, хронических ран, мышечно-костных повреждений, в косметической хирургии и стоматологии [9].

Несмотря на это, в настоящее время имеется ряд нерешенных аспектов использования ТК в комплексном лечении ТЯ венозной этиологии: отсутствует дифференцированный подход к применению ТК в зависимости от размеров язвенного дефекта, нуждаются в совершенствовании клинические способы сочетанного воздействия ТК на поверхностные слои язвы (аппликационное применение) и на более глубокие ткани (инъекционное введение).

Цель исследования – провести анализ клинической и социальной эффективности разработанного способа применения аутологичных тромбоцитарных концентратов в комплексном лечении пациентов с трофическими язвами венозной этиологии малой площади.

Материал и методы

Оценены ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения 58 пациентов (32 мужчин, 26 женщин, средний возраст – $53,6 \pm 11,3$ лет ($M \pm SD$) с хроническими ТЯ венозной этиологии, которые проходили плановое лечение в отделении осложненной сосудистой патологии и гнойной хирургии УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска в период с января 2011 года по декабрь 2012 года. Длительность существования язвенного дефекта составила в среднем $7,4 \pm 2,8$ месяцев ($M \pm SD$).

Дизайн исследования: проспективное, одноцентровое, открытое, рандомизированное, продленное.

Критерии включения в исследование: наличие у пациента ТЯ площадью до 10 см^2 , находящейся в состоянии пролиферативной фазы раневого процесса; ХВН III степени по классификации L.R. Widmer (1987) в модификации Е.Г. Яблокова и соавт. (1999) или VI клинического класса (С6) по классификации СЕАР Объединенного совета сосудистых хирургов (1994–2006), возникшая на фоне варикозной или посттромбофлебитической болезни; проведение хирургического лечения, направленного на устранение причины развития язвы; информированное согласие пациента на забор крови и проведение лечения с использованием аутологичных ТК.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология (застойная сердечная недо-

статочность, инфаркт миокарда, пневмония, сепсис, кровотечение, декомпенсированный сахарный диабет, физическая несостоятельность, кахексия, психические нарушения); сопутствующие онкологические заболевания; хроническая артериальная недостаточность.

На основании клинического обследования, результатов функциональных проб, данных ультразвукового дуплексного сканирования венозной системы в зависимости от этиопатогенеза нарушений венозной макрогемодинамики и механизмов развития стойкой ХВН у 49 пациентов (84,4%) была диагностирована варикозная, а у 9 (15,6%) – посттромбофлебитическая болезнь нижних конечностей.

В качестве патогенетической хирургической коррекции гемодинамических нарушений с целью устранения патологических вено-венозных рефлюксов и выключения из кровотока необратимо измененных участков подкожных вен нижних конечностей у 52 пациентов (89,6%) применены экстракционные методики (флебэктомия, субфасциальная венодиссекция перфорантных вен), у 6 пациентов (10,4%) использована эндовенозная лазерная коагуляция основного ствола, притоков и коммуникантов.

У всех пациентов после проведения хирургического лечения выполняли основной комплекс лечебных мероприятий, который включал в себя: компрессионную терапию (эластический бинт, эластический трикотаж 3-го класса компрессии в течение 6 месяцев после операции), системную фармакотерапию (пентоксифиллин, L-лизин эсцинат, реополиглюкин, диавитол), местное лечение язвы в зависимости от стадии раневого процесса (повязки с антисептиками, водорастворимыми мазями, гидроколлоидные и влажновысыхающие повязки), физиотерапевтические процедуры (низкочастотная магнитотерапия, диадинамотерапия – пятиминутные процедуры диадинамических токов до 10 процедур, высокоинтенсивная сантиметровая терапия, электрическое поле УВЧ в слаботепловой дозе, пневмокомпрессия с давлением 40–50 мм рт. ст. при варикозной болезни и 50–70 мм рт. ст. при посттромбофлебитической болезни).

Методом простой рандомизации (с помощью генератора случайных чисел) пациенты были распределены на 2 группы – четные числа соответствовали одной группе, нечетные другой.

У 30 пациентов основной группы (16 мужчин и 14 женщин) с площадью язвы $6,4 \pm 1,7 \text{ см}^2$ ($M \pm SD$) дополнительно для стимуляции репарации ТЯ применяли комплексный способ использования аутологичных ТК: обогащенного тромбоцитами фибринового матрикса и обогащенной тромбоцитами плазмы.



Рис. 1. Этапы получения обогащенного тромбоцитами фибринового матрикса

Технология получения и методика клинического использования аутологичных ТК отражена в разработанной нами и утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению «Метод лечения трофических язв с использованием аутологичных тромбоцитарных концентратов» (регистрационный номер 117-0912 от 28.09.2012.).

Для получения ОТФМ в стерильные пробирки, без консерванта, набирали по 6 мл крови пациента. Затем проводили центрифугирование пробирок в течение 10 минут с числом оборотов 3000 в минуту. После центрифугирования в пробирках происходило формирование ОТФМ в виде сгустка в сыворотке крови над слоем эритроцитов (рис. 1).

Для получения ОТП в стерильные пробирки, содержащие 1 мл 3,8% раствора цитрата натрия, набирали по 6 мл крови пациента. Проводили центрифугирование пробирок в течение 10 минут с числом оборотов 3000 в минуту, после которого в пробирках происходило разделение крови на три слоя. Средний слой собирали в отдельную стерильную пробирку (рис. 2).

Центрифугирование всех образцов цельной аутокрови выполняли на лабораторной центрифуге ЦР-02Л (НПО «Центр», Республика Беларусь).

Нами разработана методика использования аутологичных ТК, которая применена в комплексном лечении пациентов основной группы исследования (Уведомление о положительном результате предварительной экспертизы на выдачу патента «Способ лечения трофической язвы» №а 20121474 от 22.11.2012 авторы: Богдан В.Г.,

Толстов Д.А.). Технические особенности предложенного способа представлены отдельными этапами: после выполнения патогенетического хирургического лечения полученный непосредственно перед использованием в виде сгустка ОТФМ извлекали из пробирки, отделяли от эритроцитов и сыворотки, моделировали по размеру ТЯ и выполняли аппликацию на раневую поверхность (рис. 3 А, 3 Б). Дополнительно инсулиновым шприцем осуществляли паравульнарное введение ОТП в объеме 0,2 мл на одну инъекцию в четырех точках по периметру трофической язвы (рис. 3 В, 3 Г). В дальнейшем процедуру повторяли трехкратно с интервалом в 3-е суток.

Группу сравнения составили 28 пациентов (15 мужчин и 13 женщин) с площадью язвенного дефекта $5,8 \pm 2,1 \text{ см}^2$ ($M \pm SD$), которым после оперативного лечения выполняли только основной комплекс лечебных мероприятий.

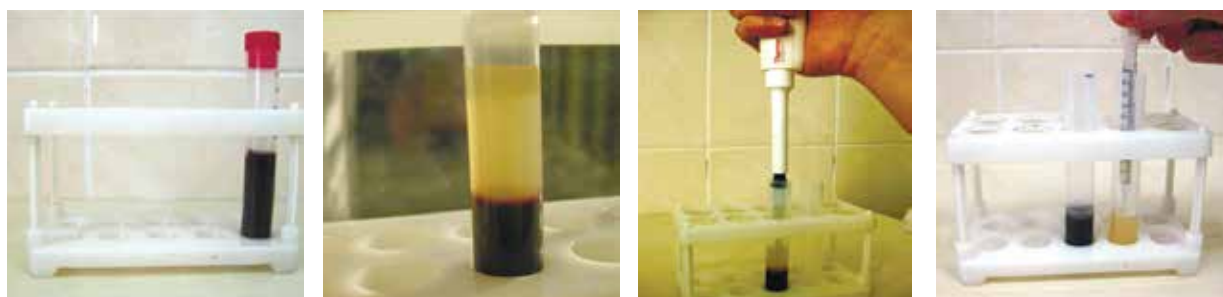
Сравниваемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$) по возрасту, гендерному составу, площади раневой поверхности, причине ХВН, сопутствующей патологии, длительности существования язвы, виду выполненного оперативного вмешательства.

Площадь ТЯ определяли планиметрическим методом Kundin с последующим расчетом по формуле:

$$S_{\text{раны}} = L \times W \times 0,785$$

где, $S_{\text{раны}}$ – площадь язвы (см^2), L – длина язвы (см), W – ширина язвы (см) [13].

Рис. 2. Этапы получения обогащенной тромбоцитами плазмы



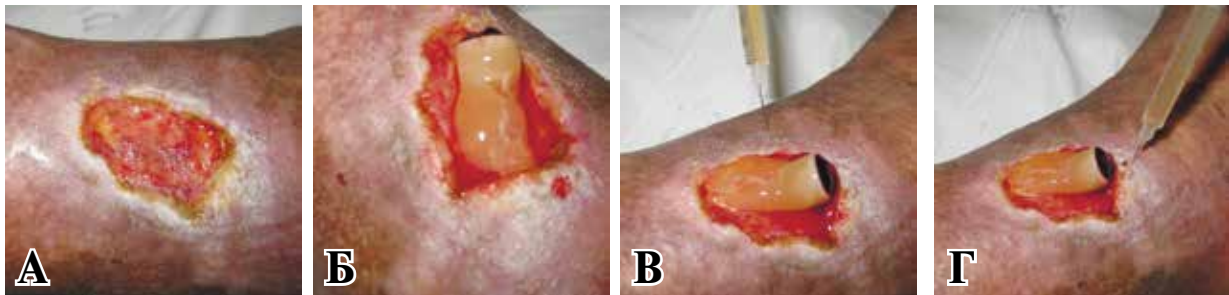


Рис. 3. Этапы выполнения разработанного способа применения аутологичных тромбоцитарных концентратов для стимуляции репарации трофической язвы венозной этиологии

Оценка клинической эффективности различных вариантов лечения проведена по динамике изменения площади язвенного дефекта на 7-е, 10-е, 14-е и 21-е сутки, скорости эпителизации, времени полной эпителизации язвы, продолжительности стационарного лечения.

Скорость эпителизации язвенного дефекта определяли по формуле:

$$V=(S-S_n)/t$$

где, V – скорость эпителизации ($\text{см}^2/\text{сут}$), S – площадь язвы до лечения (см^2), S_n – площадь язвы при последующем измерении, t – число суток между измерениями [14].

Социальный эффект оценивали на основании анализа показателей качества жизни, используя русскоязычную версию предметно-ориентированного опросника CIVIQ, рекомендованного для исследований, посвященных проблемам хронических заболеваний вен [15]. Опросник включает 20 пунктов, отражающих 4 компонента качества жизни: физический, психологический, социальный и выраженность болевого синдрома. Результат рассчитывается при суммировании баллов и ранжируется от 20 до 100 [15].

Качество жизни определяли дважды: при поступлении у всех пациентов (100%) и через 6 месяцев после лечения у 22 пациентов (73,3%) в основной группе и у 19 пациентов (67,9%) группы сравнения.

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с применением пакета прикладных программ “STATISTICA” (Version 6-Index, StatSoft Inc.).

Проверку статистической гипотезы о виде распределения количественных признаков осуществляли на основании критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk). В случае распределения признаков, близкого к нормальному, результаты представляли в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), при распределении отличном от нормального в виде: медиана и интерквартильный размах (Me [25-й;

75-й процентиля]). При парном сравнении групп, числовые данные которых имели нормальный закон распределения, использовался параметрический t -критерий Стьюдента. Для сравнения значений, распределение которых отличалось от нормального, применялись непараметрические тесты: U тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), критерий Вилкоксона (Wilcoxon) с поправкой Бонферрони. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе изменения площади ТЯ у пациентов основной группы и группы сравнения на 7-е, 10-е, 14-е и 21-е сутки после операции отмечена схожая положительная динамика (таблица).

В течение двух недель лечения площади язвенного дефекта в обеих группах имели сопоставимый уровень ($p > 0,05$). Статистически значимые различия сформировались только к 21-м суткам наблюдения: площадь язвенной поверхности у пациентов основной группе уменьшилась на 46,7% от исходного значения ($p < 0,05$) и на 35,1% в сравнении со значением группы контроля к этому времени ($p < 0,05$).

Таблица
Динамика изменения площади трофической язвы у пациентов основной группы и группы сравнения на 7-е, 10-е, 14-е и 21-е сутки после операции ($M \pm SD$)

Длительность наблюдения, сутки	Площадь трофической язвы, см^2	
	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=28)
Исходно	4,5 \pm 0,7	4,4 \pm 0,6
7	3,9 \pm 0,6	4,2 \pm 0,5
10	3,4 \pm 0,6	4,1 \pm 0,5
14	2,9 \pm 0,5	3,9 \pm 0,5
21	2,4 \pm 0,4*/**	3,7 \pm 0,4

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группой сравнения; ** – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением в своей группе

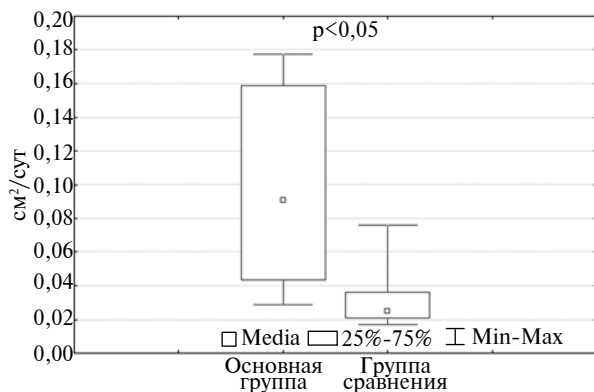


Рис. 4. Скорость эпителизации ($\text{см}^2/\text{сут}$) у пациентов сравниваемых групп

Применение ТК позволило увеличить ($p < 0,05$) скорость эпителизации до $0,09$ ($0,04$; $0,16$) $\text{см}^2/\text{сут}$, которая в 3 раза превзошла уровень группы сравнения ($0,03$ ($0,02$; $0,04$) $\text{см}^2/\text{сут}$) (рис. 4).

Оценка продолжительности стационарного лечения не выявила статистически значимых различий в обеих группах ($p > 0,05$): в основной группе этот показатель составил 7 (5 ; 11) суток, в группе контроля – $7,5$ (5 ; 21) суток.

Эпителизация язвенного дефекта отмечена у всех пациентов (100%), вошедших в исследование. Вместе с тем, время наступления полного заживления язв при использовании ТК оказалось достоверно меньше ($p < 0,05$) на 10 суток, относительно группы сравнения ($64,0$ (58 ; $70,5$) и $54,0$ ($41,0$; $65,0$) суток, соответственно) (рис. 5).

При анализе результатов опросника CIVIQ в отдаленном периоде (через 6 месяцев) установлено улучшение качества жизни пациентов в сравнении с исходным уровнем как в основной группе ($39,5$ ($28,0$; $53,0$) и $24,5$ ($21,0$; $36,0$), при $p < 0,05$), так и в группе контроля ($44,0$ ($34,0$; $50,0$) и $37,0$ ($26,0$; $43,0$), при $p < 0,05$), которое ввиду особенностей расчета, объективно выразилось в снижении числовых балльных значений (рис. 6).

Кроме того, включение в состав комплексной программы лечения трофических язв локального применения ТК, приводило к повышению качества жизни относительно группы сравнения (контроля) на $12,5$ баллов ($p < 0,05$).

Обсуждение

Предложенная методика стимуляции репаративных процессов в комплексном лечении ТЯ венозной этиологии обладает некоторыми отличиями от существующих способов использования аутологичных ТК.

Большинство методов предполагает уни-

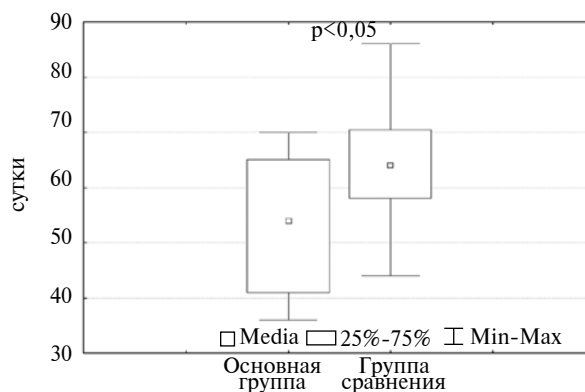


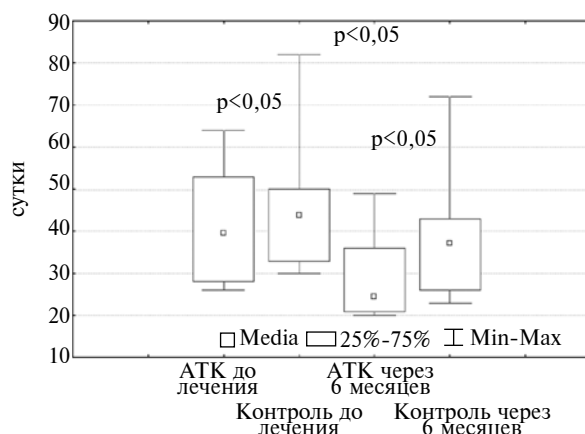
Рис. 5. Длительность эпителизации (сутки) у пациентов сравниваемых групп

версальность применения в независимости от размеров и причины язвенного дефекта [2, 9, 11, 12]. Мы придерживаемся дифференцированной концепции с разработкой новых вариантов использования основных форм ТК у пациентов с венозными ТЯ соответственно площади поражения. Разработанный способ – один из фрагментов этого подхода применительно к ТЯ с площадью до 10 см^2 . Принципиальным моментом является воспроизводимость технологии получения ТК и простота клинического использования самого метода.

Кроме того, сочетание аппликационного нанесения и инъекционного (паравульнарного) введения ТК в отличие от изолированного их применения создает благоприятные условия для течения восстановительных процессов в язве и позволяет оказывать позитивное влияние на активацию краевой эпителизации, что приводит к статистически значимому повышению скорости эпителизации, уменьшению площади язвы и в конечном итоге, возможно, является одной из причин сокращения времени необходимого для полной эпитеализации.

Основная масса пациентов с изучаемой патологией предъявляет жалобы именно на

Рис. 6. Качество жизни (баллы) по опроснику CIVIQ у пациентов сравниваемых групп



длительно незаживающую ТЯ и связанные с ней нарушения физического и психологического состояния, социальной адаптации. Эффективность местного лечения ТК в отдаленном периоде подтверждается достоверным повышением качества жизни по опроснику CIVIQ. Следует отметить, что исследования качества жизни у пациентов с ТЯ венозного генеза при использовании ТК ранее не проводились.

Анализируя результаты исследования в целом, следует отметить, что без патогенетического хирургического лечения эффективность методики представляется сомнительной.

Выводы

1. Разработанный метод лечения пациентов с трофическими язвами венозной этиологии, основанный на стимулирующем влиянии атологических тромбоцитарных концентратов, позволяет повысить эффективность комплексного лечения и добиться положительного социального эффекта в отдаленном послеоперационном периоде.

2. Дополнительная стимуляция регенерации трофических язв венозной этиологии с помощью тромбоцитарных концентратов увеличивает скорость эпителизации до 0,09 (0,04; 0,2) см²/сут, значимо ($p < 0,05$) уменьшает площадь язвенного дефекта в динамике, сокращает ($p < 0,05$) на 10 суток время наступления полного заживления язвы, повышает качество жизни по опроснику CIVIQ на 12,5 баллов ($p < 0,05$).

3. Предложенный способ является простой и доступной технологией, которая не требует существенных материальных затрат и может быть рекомендована к широкому практическому использованию, в том числе и в амбулаторной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы клинической флебологии / под ред. Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, М. И. Лыткина. — М.: Медицина, 2005. — 246 с.
2. Оболенский В. Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения / В. Н. Оболенский // РМЖ. — 2013. — Т. 21, № 5. — С. 282–89.
3. Enoch S. Wound bed preparation: the science behind the removal of barriers to healing / S. Enoch, K. Harding // Wounds. — 2003. — Vol. 15, N 7. — P. 213–29.
4. Venous ulcers: pathophysiology and treatment options / J. T. Trent [et al.] // Ostomy Wound Manage. — 2005 May. — Vol. 51, N 5. — P. 38–54.
5. Fibroblasts cultured from distal lower extremities in patients with venous reflux display cellular characteristics of senescence / M. V. Mendez [et al.] // J Vasc Surg. — 1998 Dec. — Vol. 28, N 6. — P. 1040–50.
6. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cel-

lular characteristics of senescence / M. V. Mendez [et al.] // J Vasc Surg. — 1998 Nov. — Vol. 28, N 5. — P. 876–83.

7. Биологические эффекты тромбоцитарных концентратов в культуре фибробластов кожи человека / В. Г. Богдан [и др.] // Мед. журн. — 2012. — № 2. — С. 22–25.

8. Reduced growth of dermal fibroblasts from chronic venous ulcers can be stimulated with growth factors / A. C. Stanley [et al.] // J Vasc Surg. — 1997 Dec. — Vol. 26, N 6. — P. 994–99.

9. Prakash S. Platelet concentrates: past, present and future / S. Prakash, A. Thakur // Maxillofac Oral Surg. — 2011 Mar. — Vol. 10, N 1. — P. 45–49.

10. Дermalные фибробласты для лечения дефектов кожи / В. Л. Зорин [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2009. — Т. 4, № 4. — С. 26–40.

11. Marx R. E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R. E. Marx // Implant dentistry. — 2001. — Vol. 10, N 4. — P. 225–28.

12. Dohan E. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) / E. Dohan, L. Rasmussen, T. Albrektsson // Trends Biotechnol. — 2009 Mar. — Vol. 27, N 3. — P. 158–67.

13. Савченко Ю. П. Методы определения размеров раневой поверхности / Ю. П. Савченко, С. Р. Федосов // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. — 2007. — Т. 166, № 1. — С. 102–105.

14. Абаев Ю. К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю. К. Абаев. — Ростов н/Д: Феникс, 2006 — 427 с.

15. Launois R. Construction and validation of a quality of life questionnaire in Chronic Lower Limb Venous Insufficiency (CIVIQ) / R. Launois, J. Reboul-Marty, B. Henry // Qual Life Res. — 1996 Dec. — Vol. 5, N 6. — P. 539–54.

Адрес для корреспонденции

220034, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Азгура, д. 4,
Военно-медицинский факультет
в УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
тел. раб.: +375 17 285-71-66,
e-mail: bogdan-5@mail.ru,
Богдан Василий Генрихович

Сведения об авторах

Богдан В.Г., к.м.н, доцент, полковник медицинской службы, заместитель начальника военно-медицинского факультета в УО «Белорусский государственный медицинский университет» по учебной и научной работе,
Толстов Д.А., ассистент кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета в УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Поступила 27.01.2014 г.