

количества общего комплемента, его С3- и С4-фракций, а также снижение уровня лимфоцитов, несущих CD3- и CD4-рецепторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980. С. 313.
2. Баркаган З. С. Исследования системы гемостаза в клинике. Барнаул, 1975. С. 102.
3. Габбасов З. А., Попов Б. Г., Гаврилов И. Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. 1989. № 10. С. 15–18.
4. Еремин Г. Ф., Давыдов А. В., Лычев В. Г. Определение индексов, характеризующих активацию начальной фазы свертывания крови // Лабораторные методы исследования гемостаза. Томск, 1980. С. 313.
5. Копытянский Н. Р. Влияние селезенки на гемостаз: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Львов, 1974. С. 33.
6. Копытянский Н. Р. О влиянии селезенки на свойства и функцию тромбоцитов // Тезисы докладов конференции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966. С. 142–145.
7. Куртов И. В. Оценка эффективности методов лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2000.
8. Мосов В. А., Парфенов А. С., Белоусов Ю. Б. и др. Механизм агрегации эритроцитов при ИБС // Проблемы гематол. и перелив. крови. 1979. № 2. С. 7–12.
9. Райтман Е. В. Клиническая гемореология // Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. № 3. С. 13–27.
10. Рутберг Р. А. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибриногена крови // Лабораторное дело. 1961. № 6. С. 6–7.
11. Шапкин В. В., Пупиленко А. П., Шапкина А. Н. и др. Лечебная тактика при закрытой травме у детей // Детская хир. 2004. № 1. С. 27.
12. Bergerkof H. D., Roca L. Estimation of plasma recalcification time // Vitamin – Hormon V. Fermentforeon. 1954. Vol. 6, № 1. P. 25–39.
13. Lee R. L., White P. D. Gerinnungs-laboratorium in Klinik und Praxis. Leipzig, 1960. S. 33–34.
14. Mancini J., Carhjonara A. O., Heremans Y. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Inf. J. Immunochemistry. 1965. № 2. P. 235–254.
15. Quick A. T. The Nature of the bleeding in jaundice // J. Am. Med. Assoc. 1938. Vol. 110, № 20. P. 1658–1662.

Поступила после переработки 11.08.2012

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.5-001:615.38

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В ЛЕЧЕНИИ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ РАН КОЖИ

Е. В. Липова*¹, К. А. Покровский², Н. В. Грязева¹

¹Кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва; ²Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова, Москва

Проведено клиническое исследование эффективности применения метода аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (БТП) в лечении длительно незаживающих ран кожи. В исследовании приняли участие 25 человек: 1-я группа – 10 пациентов с длительно незаживающими ранами кожи нижних конечностей, вызванными хронической венозной недостаточностью (ХВН), 2-я группа – 10 пациентов с хроническими ранами, образовавшимися вследствие диабетической ангиопатии, группа контроля – 5 пациентов с хроническими ранами у больных с ХВН. После подписания пациентами информированного добровольного согласия был применен метод БТП. Степень уменьшения площади раневой поверхности за сутки у больных 1-й группы составила в среднем $5,1 \pm 0,6\%$, у больных 2-й группы – $4,8 \pm 0,7\%$. В контрольной группе – $1,8 \pm 0,4\%$ ($p < 0,005$). Уже через 24 ч по результатам гистологического исследования произошла активизация процесса ранозаживления. Среднее время полной эпителизации – 50 дней. Не было отмечено случаев нежелательных эффектов, появления гипертрофических рубцов, аномального формирования ткани.

Ключевые слова: длительно незаживающая рана кожи, аутологичная богатая тромбоцитами плазма, фактор роста.

Use of autologous platelet rich plasma for the treatment of chronic cutaneous nonhealing wounds

E. V. Lipova¹, K. A. Pokrovskii², N. V. Gryazeva¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; ²City Clinical Hospital № 67, Moscow

We have made a clinical research concerning the use of platelet rich plasma (PRP) in 25 patients with chronic cutaneous nonhealing wounds. Patients were classified into 3 groups: 10 patients with nonhealing cutaneous wounds of the lower limbs because of chronic venous insufficiency, 10 patients with chronic wounds because of diabetic angiopathy and 5 patients of the control group with chronic venous insufficiency – caused chronic wounds. After informed consent was obtained, patients received autologous PRP. Decrease of wound surface per day in patients of the 1 group was $5,1 \pm 0,6\%$, in the 2 group – $4,8 \pm 0,7\%$, in the control group – $1,8 \pm 0,4\%$ ($p < 0,005$). Activization of regeneration was

*Липова Елена Валериевна, доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

observed after 24 hours. Mean 100% healing time for all patients was 50 days. There was no abnormal tissue formation or hypertrophic scarring.

Key words: chronic cutaneous nonhealing wounds, autologous platelet rich plasma, growth factor.

Регенерация раны – комплексный и динамичный процесс [14]. В норме он заканчивается полной эпителизацией раны. Однако на регенерацию могут влиять различные факторы – как со стороны пациента (сопутствующие заболевания), так и со стороны раны (присоединение вторичной инфекции), препятствующие заживлению [11]. Это представляет собой сложную проблему для современного здравоохранения, поскольку далеко не всегда существующие стандартные методики оказываются эффективными, что обуславливает необходимость освоения новых перспективных средств и методов для лечения длительно незаживающих ран кожи [21].

Применение аутологичной плазмы, богатой тромбоцитами (БТП, обогащенная тромбоцитами плазма, богатый тромбоцитами концентрат, аутологичный тромбоцитарный гель), – специализированная местная терапия для борьбы с длительно незаживающими ранами кожи [17]. Богатая тромбоцитами плазма используется в медицине для стимуляции ранозаживления уже более 20 лет (с 1985 г.) [4]. По сути, БТП – это часть плазмы, полученной из аутологичной крови пациента, с повышенным содержанием в ней тромбоцитов [17]. Механизм действия – молекулярная и клеточная индукция нормального ранозаживления. Богатая тромбоцитами плазма является агонистом факторов роста и обладает митогенными и хемотаксическими свойствами [13]. Содержащиеся в ней тромбоциты инициируют ранозаживление путем высвобождения местно-действующих факторов роста [10], выделяющихся при дегрануляции α -гранул. В α -гранулах содержатся секреторные протеины: тромбоцитарный фактор роста (PDGF – AA-, BB- и AB-изомеры) [7, 10, 14, 20], трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [10, 13, 18, 20], тромбоцитарный фактор 4 (PF4) [10], интерлейкин-1 (IL-1), тромбоцитарный фактор ангиогенеза (PDAF) [10], сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF) [5], эпидермальный фактор роста (EGF) [22], тромбоцитарный эндотелиальный фактор роста (PDEGF) [22], эпителиально-клеточный фактор роста (ECGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), остеокальцин (Oc), остонектин (On), фибриноген (Fg), витронектин (Vn), фибронектин (Fn), тромбоспондин-1 (TSP-1) [8]. Эти факторы способствуют привлечению недифференцированных клеток во вновь сформированный матрикс и запуску клеточного деления [3]. Также БТП подавляет высвобождение цитокинов и ограничивает процесс воспаления, тем самым улучшая заживление. Кроме того, она способствует росту сосудов [16]. Известна и ее защитная роль в ране, реализующаяся путем продукции сигнальных протеинов, привлекающих макрофаги [12]. Помимо лечения ран кожи, БТП используют также в стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, ортопедии и травматологии, косметологии и пластической хирургии, а также для шунтирования сосудов сердца [19].

Целью настоящего исследования явилось определение эффективности применения метода аутологичной БТП в лечении длительно незаживающих ран кожи нижних конечностей.

Материал и методы

Характеристика метода. Аутологичная богатая тромбоцитами плазма получена с помощью центрифуги PRGF (Plasma Rich in Growth Factors) model System IV, BPI (Biotechnology Institute), Spain.

Из периферической вены пациента в 4 специальных вакуумных пробирки по 9 мл каждая, содержащих раствор 3,8% тринатрия цитрата, забирали 36 мл крови. Кровь центрифугировали в течение 8 мин с силой вращения центрифуги 580 g. В результате вращения кровь в пробирках разделялась на три слоя: нижний слой – эритроциты, средний – прослойка лейкоцитов, верхний – плазма, обогащенная тромбоцитами, которую также можно разделить на три слоя: верхний слой (2 мл) – плазма, в которой концентрация тромбоцитов равна таковой в крови, средний слой (1 мл) богатая тромбоцитами плазма (в 2–3 раза превышающая физиологическую концентрацию), нижний слой (1 мл) – плазма, наиболее богатая тромбоцитами. С помощью специального дозатора забирали верхний слой плазмы (сначала 1 мл, затем еще 1 мл – всего 2 мл) из каждой пробирки в отдельную пробирку. Затем забирали средний слой (1 мл) и нижний слой (1 мл), 5 раз по 0,2 мл, чтобы не захватить прослойку лейкоцитов и эритроциты в другую пробирку. Затем в эту пробирку добавляли хлорид кальция в следующем соотношении: на 1 мл плазмы – 50 мкл хлорида кальция и тщательно перемешивали. Далее плазму переливали в чашку Петри и ставили в термостат с температурой 37 °C до образования фибриновой пленки (около 20 мин). После этого получившуюся плазму набирали в два инсулиновых шприца по 1 мл каждый и обкалывали рану по периферии (20 уколов по 0,1 мл). Оставшуюся плазму в виде аппликации прикладывали на раневый дефект и закрывали сухой салфеткой на 24 ч.

Клинические данные. В ГКБ № 67 проведено исследование с участием 25 больных с длительно незаживающими ранами на коже нижних конечностей, у которых для лечения был применен метод аутологичной плазмы, богатой тромбоцитами. Все больные подписали информированное добровольное согласие на проведение обследования и лечения в соответствии с Хельсинкской декларацией, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (от 1964 г., VIII пересмотр от 2000 г.). В исследование были включены больные в возрасте от 18 до 85 лет с наличием желтой длительно незаживающей раны на коже нижних конечностей диаметром не более 7 см различной этиологии. Согласно классификации язв по цвету, выделяют красные язвы (раны, заживление которых происходит за счет образования красной грануляционной ткани в сочетании с эпителизацией), желтые язвы (раны с экссудацией и бактериальным загрязнением или воспалением), черные язвы (этот цвет указывает на наличие в ране некротизированных тканей) [1].

Из исследования исключались больные в тяжелом соматическом состоянии вследствие декомпенсированной сердечно-сосудистой, дыхательной, печеноч-

ной, почечной и другой недостаточности, пациенты со злокачественными новообразованиями и заболеваниями крови, с психическими нарушениями, беременные и кормящие матери, пациенты с индивидуальной непереносимостью компонентов, используемых для изготовления аутологичной БТП.

В зависимости от этиологии длительно незаживающей раны кожи нижних конечностей и использованного метода лечения выделены три группы пациентов. В первую группу включили 10 больных с желтыми длительно незаживающими ранами кожи нижних конечностей, вызванными хронической венозной недостаточностью. Во вторую группу вошли 10 пациентов с длительно незаживающими желтыми язвами кожи нижних конечностей, образовавшимися вследствие диабетической ангиопатии. При наличии нескольких этиологических факторов, приведших к формированию длительно незаживающей раны, группа исследования выбрана по превалирующему фактору. Поскольку доказано, что лечение больных с длительно незаживающими ранами, возникшими на фоне хронической венозной недостаточности, наиболее эффективно, третью группу (группу контроля) составили 5 пациентов с длительно незаживающими желтыми язвами и ХВН [2]. У пациентов из первых двух групп применяли аутологичную плазму, богатую тромбоцитами. Далее вели консервативным способом в соответствии с медико-экономическими стандартами лечения. Пациентов из 3-й группы лечили только традиционными методами. Разница в возрасте между пациентами из трех групп была незначительной ($p > 0,05$). Продолжительность наблюдения составила 12 недель.

Методы лечения. Всем больным в течение 48 ч (каждые 12 ч) проводили перевязки с промыванием раны раствором антисептика до очищения от фибрина и гнойного налета. Затем у пациентов из первых двух групп применяли аутологичную плазму, богатую тромбоцитами, в виде инъекций (20 уколов по 0,1 мл) в края по периметру раны, а также в виде аппликации на всю поверхность язвенного дефекта (фибринная пленка), после чего рану закрывали сухой салфеткой на 24 ч. Через 24 ч брали биопсию из краев раны на всю глубину. Далее рану вели традиционным способом: каждые 2 дня проводили перевязки с 1% раствором йодопирона. Через 5 дней вновь брали биопсию из краев раны. Раны у пациентов из группы контроля вели традиционно: каждые 2 дня проводили перевязки с 1% раствором йодопирона. На 1-й и 5-й день лечения также брали биопсию из краев раны.

Методы исследования. Измерение сокращения площади ран в процессе лечения проводилось в процентном выражении по методике, предложенной Л. Н. Поповой (1942 г.). На раневую поверхность накладывали стерильную полиэтиленовую пленку, на которую наносили контуры раны. Затем рисунок переносили на миллиметровую бумагу и подсчитывали площадь в см^2 . Измерения проводили на 3-й, 5-е сут у больных всех трех групп. Степень уменьшения площади язвенной поверхности за сутки вычисляли по формуле: $Sc = (S - So) \times 100\% / S \times t$, где Sc – степень уменьшения площади раневой поверхности за сутки (в %), S – площадь раны при первом измерении, So – площадь раны в день последующего измерения, t – число дней между измерениями.

Также проводили гистологическое исследование краев длительно незаживающей раны на всю глубину через 24 ч и на 5-е сут после применения методики аутологичной БТП у больных из первых двух групп, и только на 5-е сут после начала лечения у больных из группы контроля. Из края раны вырезали небольшой кусок ткани, далее его фиксировали в 10% нейтральном формальдегиде, затем проводили по спиртам, очищали ксиленом и фиксировали в парафине. После этого нарезали на микротоме и помещали на стекло. Парафин удаляли с помощью ксилена. Далее проводили по спиртам и окрашивали гематоксилином и эозином. Готовый препарат изучали в световом микроскопе.

Результаты и обсуждение

Во избежание субъективизма и, как следствие, недостаточной точности при оценке эффективности методики по характеру болевых ощущений или визуальному состоянию самой раны, раневого отделяемого и окружающих тканей, мы оценивали клиническую эффективность только с помощью объективных методов исследования – контактной планиметрии, с учетом краевой и очаговой эпителизации, а также гистологического метода.

Метод контактной планиметрии. Степень уменьшения площади раневой поверхности за сутки у больных 1-й группы составила в среднем $5,1 \pm 0,6\%$, у больных 2-й группы – $4,8 \pm 0,7\%$. В контрольной группе она была примерно в 3 раза меньше – $1,8 \pm 0,4\%$ ($p < 0,005$). Полученные результаты свидетельствуют о значимом увеличении скорости заживления ран у больных 1-й, 2-й групп по сравнению с пациентами контрольной группы. Следовательно, применение метода БТП при лечении длительно незаживающих ран кожи нижних конечностей оказывает существенное положительное влияние на течение раневого процесса, что проявляется улучшением процессов регенерации и ускорением заживления раневых дефектов. Учитывая, что лечение во всех группах было однотипным и дополнительного воздействия лекарственных препаратами, стимулирующими заживление, не проводилось, полученные результаты можно связать с действием БТП.

Гистологическое исследование. Через 24 ч после применения методики аутологичной плазмы, богатой тромбоцитами, в 1-й и 2-й группах гистологически была отмечена тенденция к организации структуры ткани, появление базальных клеток, фибробластов, коллагеновых волокон, что свидетельствует об активизации процессов регенерации ткани.

В 3-й группе не было отмечено никаких изменений, описанных выше.

На 5-й день в 1-й и 2-й группах структура ткани стала более организованной и определенной, появились столбики плотно упакованных базальных клеток. По краям раны отмечена кератинизация эпидермиса. Увеличилось количество фибробластов и пучков коллагена. Начался ангиогенез. Таким образом, на 5-й день возникла отчетливая тенденция к эпителизации.

В 3-й группе на 5-й день также появилось некоторое улучшение по сравнению с 1-м днем, однако ангиогенез был выражен гораздо меньше, чем в 1-й и 2-й группах, было меньшее количество фибробластов, а также наблюдалась дезорганизация пучков коллагена.

Эпителизация раны по группам за 12 недель наблюдения

Параметр	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=10)	3-я группа (n=5)
Полная эпителизация	8 (80%)	7 (70%)	2 (40%)
Эпителизация > 50% площади раны	1 (10%)	2 (20%)	0
Эпителизация < 50% площади раны	1 (10%)	1 (10%)	3 (60%)
Среднее время полной эпителизации, дни	47	52	57

Гистологическое исследование относится к объективным методам, что позволяет сделать вывод о превосходящей эффективности метода БТП по сравнению с традиционным лечением. Такой непродолжительный срок гистологического контроля за течением эпителизации объясняется ограничением срока пребывания больных в условиях стационара.

За весь период наблюдения (12 недель) полная эпителизация раны произошла у 8 (80%) пациентов 1-й группы, 7 (70%) пациентов 2-й группы и у 2 (40%) пациентов 3-й группы (см. таблицу). В остальных случаях более чем на 50% площадь ран уменьшилась у 1 (10%) больного 1-й группы и у 2 (20%) больных 2-й группы. В контрольной группе таких больных не выявлено. Менее чем на 50% площадь ран уменьшилась у 1 (10%) больного 1-й, у 1 (10%) 2-й и 3 (60%) больных контрольной групп.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение методики БТП в 1-й и 2-й группах позволило статистически достоверно ($p < 0,05$) ускорить заживление ран по сравнению с использованием традиционных лекарственных препаратов в контрольной группе.

Средний срок заживления раны у пациентов 1-й, 2-й групп составил около 7 недель, а у пациентов 3-й группы – около 8 недель. Сравнение продолжительности стационарного лечения показало, что применение метода БТП в 1-й, 2-й группах позволило сократить данный показатель в среднем на 7 дней по сравнению с контрольной группой (см. таблицу).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследуемый метод превосходит традиционный не только по количеству положительных исходов, но и по времени их наступления. Разница в 1 неделю является существенной и в итоге сказывается на общей стоимости лечения, что дает нам возможность считать данный метод фармакоэффективным. Однако требуются дополнительные точные исследования для расчета экономической эффективности применения метода БТП в практическом здравоохранении.

В процессе лечения не было отмечено никаких нежелательных эффектов, аномального формирования ткани, развития гипертрофических и келоидных рубцов, а также случаев вторичного инфицирования раны.

Заключение

Несмотря на широкий арсенал лекарственных средств и различные методы для лечения ран кожи, используемые в практическом здравоохранении, проблема эпителизации длительно незаживающих ран кожи различной этиологии по-прежнему остается существенной.

Кроме того, она является междисциплинарной, поэтому не вызывает сомнения острая необходимость тесного взаимодействия врачей разных медицинских специальностей с целью повышения эффективности оказания медицинской помощи таким пациентам. Как показало проведенное исследование, перспективным для решения поставленной задачи является применение метода аутологичной плазмы, богатой тромбоцитами. Ее использование в практическом здравоохранении ведет к более быстрому и безопасному излечению, что позволяет улучшить качество жизни и уменьшить инвалидизацию пациентов, страдающих от длительно незаживающих ран кожи различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бок И. Лу, Бартон Л. Г. Хирургическое лечение кожных и пролежневых язв. М.: Медицина, 2003. 320 с.
2. Савельев В. С. 50 лекций по хирургии. М.: Медиа Медика, 2003. 408 с.
3. Bhanot S., Alex J. C. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery // *Facial. Plast. Surg.* 2002. Vol. 18, № 1. P. 27–33.
4. Driver V. R., Hanft J., Fylling C. P., Beriou J. M. Autologel Diabetic Foot Ulcer Study Group. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers // *Ostomy Wound Manage.* 2006. Vol. 52, № 6. P. 68–70.
5. El-Sharkawy H., Kantarci A., Deady J. et al. Platelet-rich plasma: growth factors and proand anti-inflammatory properties // *J. Periodontol.* 2007. Vol. 78, № 4. P. 661–669.
6. Frechette J. P., Martineau I., Gagnon G. Platelet rich plasma: growth factor content and roles in wound healing // *J. Dent. Res.* 2005. Vol. 84, № 5. P. 434–439.
7. Gonshor A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process // *Int. J. Periodontics. Restorative Dent.* 2002. Vol. 22, № 6. P. 547–557.
8. Harrison P., Cramer E. M. Platelet alpha-granules // *Blood Rev.* 1993. Vol. 7, № 1. P. 52–62.
9. Henderson J. L., Cupp C. L., Ross E. V. et al. The effects of autologous platelet gel on wound healing // *Ear. Nose. Throat. J.* 2003. Vol. 82, № 8. P. 598–602.
10. Knighton D. R., Doucette M., Fiegel V. D. et al. The use of platelet derived wound healing formula in human clinical trials // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1988. Vol. 266. P. 319–329.
11. Lawrence W. T. Clinical management of nonhealing wounds // *Wound healing: Biochemical and clinical aspects* / Eds I. K. Cohen, R. F. Diegelmann, W. J. Lindblad. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1992. P. 541–561.
12. Lindeboom J. A., Mathura K. R., Aartman I. H. et al. Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing // *Clin. Oral. Implants Res.* 2007. Vol. 18, № 1. P. 133–139.
13. Loos A. H., Wagner W. Correlation of platelet concentration in platelet-rich plasma to the extraction method, age, sex, and platelet count of the donor // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2001. Vol. 16, № 5. P. 693–699.
14. Marx R. E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? // *Implant Dent.* 2001. Vol. 10, № 4. P. 225–228.
15. Mast B. A. The skin // *Wound healing: Biochemical and clinical aspects* / Eds I. K. Cohen, R. F. Diegelmann, W. J. Lindblad. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1992. P. 344–355.
16. McAleer J. P., Sharma S., Kaplan E. M., Persich G. Use of autologous platelet concentrate in a nonhealing lower extremity wound // *Adv. Skin. Wound Care.* 2006. Vol. 19, № 7. P. 354–363.
17. Mehta S., Watson J. T. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications // *J. Orthop. Trauma.* 2008. Vol. 22, № 6. P. 432–438.
18. Pietramaggiore G., Kaipainen A., Czeczuga J. M. et al. Freeze-dried platelet-rich plasma shows beneficial healing properties in chronic wounds // *Wound Repair. Regen.* 2006. Vol. 14, № 5. P. 573–580.
19. Pietrzak W. S., Eppley B. L. Platelet rich plasma: biology and new technology // *J. Craniofac. Surg.* 2005. Vol. 16, № 6. P. 1043–1054.
20. Robson M. C., Phillips L. G., Thomason A. et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB for the treatment of chronic pressure ulcers // *Ann. Plast. Surg.* 1992. Vol. 29, № 3. P. 193–201.
21. Steed D. L., Attinger C., Colaizzi T. et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers // *Wound Repair. Regen.* 2006. Vol. 14, № 6. P. 680–692.
22. Steed D. L., Goslen J. B., Holloway G. A. et al. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. CT-102 activated platelet supernatant, topical versus placebo // *Diabetes Care.* 1992. Vol. 15, № 11. P. 1598–1604.

Поступила 06.04.2012