

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

## ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Автор приводит обзор литературных данных, посвященный проблеме терминологии и классификации хронических ран, а также обзор методов местного лечения таких ран с иллюстрациями из собственной клинической практики.

**Ключевые слова:** хроническая рана, методы лечения.

V.N. OBOLENSKIY, PhD

State financed health institution City clinical hospital No. 13 Board of Health of Moscow, State financed educational institution, Higher professional education institution Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow  
MODERN TREATMENT METHODS OF THE CHRONIC WOUNDS

The author gives a review of published data on the problem of terminology and classification of chronic wounds, as well as an overview of methods for the topical treatment of wounds with illustrations from his own clinical practice.

**Keywords:** chronic wound treatment.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ «ХРОНИЧЕСКАЯ РАНА»

Единого определения понятия «хроническая рана» до сих пор не существует. Можно встретить термины «длительно незаживающая рана», «проблемная» или «сложная» рана, «трофическая язва» (различного генеза). Одни только трофические язвы нижних конечностей по этиологическому фактору могут быть венозные, артериальные, на фоне диабетической нейропатии и ангиопатии, гипертонические (синдром Марторелла), при системных заболеваниях (болезни крови, обмена веществ, коллагенозы, васкулиты, например ливедо-васкулит), нейротрофические, рубцово-трофические, фагеденические (прогрессирующая эпифасциальная гангрена); застойные (на фоне НК), пиогенные, специфические и инфекционные, малигнизированные (новообразования кожи), при токсическом эпидермальном некролизе Лайелла, при врожденных пороках развития сосудистой системы – ангиодисплазиях, лучевые, искусственные и язвы, развившиеся вследствие воздействия физических факторов [1].

Единого временного критерия определения хронической раны также нет.

Одни авторы хронической считают рану, существующую более 4 нед. без признаков активного заживления; исключение составляют обширные раневые дефекты с признаками активной репарации [2].

Другие авторы считают хронической рану, не заживающую при адекватном лечении в течение 6 нед. [3, 4]. Так, в 1983 г. группа шотландских исследователей под руководством J. Dale дала определение хронической трофической язвы нижней конечности как «...открытой раны на голени или стопе, не заживающей более 6 нед.».

Есть мнение, что хронической следует считать рану, не заживающую в течение 8 нед. [5, 6].

Согласно определению специального заседания Европейского общества репарации тканей (Cardiff, Wales, сентябрь 1996), «хронической следует считать рану, не

заживающую в течение периода, который является нормальным для ран подобного типа или локализации». Также существует мнение, что длительно незаживающая рана – это рана, репарация которой нарушена из-за неблагоприятных фоновых состояний [7].

### КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Практически повсеместно приняты следующие классификации трех основных патологий (ХВН, ХАН, СДС), приводящих на определенной стадии к образованию хронических трофических язв нижних конечностей в подавляющем большинстве случаев – суммарно более 90% всех трофических язв нижних конечностей: классификация хронической венозной недостаточности CEAP, классификация облитерирующих заболеваний периферических артерий по Фонтейну – Покровскому, степень выраженности поражения тканей при СДС (Wagner F.W., 1979). Кроме того, используется классификация диабетических язв Техасского Университета и классификация язвенных дефектов у больных с СДС PEDIS (The Consensus of diabetic foot Supplement, Amsterdam, 2003) и др. [1, 8].

Дополнительно могут быть использованы классификации, описывающие глубину язвенного дефекта и его площадь. По глубине различают: I степень – поверхностная язва (эрозия) в пределах дермы; II степень – язва, достигающая подкожной клетчатки; III степень – язва, пенетрирующая до фасции или субфасциальных структур (мышцы, сухожилия, связки, кости), в полость суставной сумки или сустава; по площади: малые, площадью до 5 см<sup>2</sup>; средние – от 5 до 20 см<sup>2</sup>; обширные (гигантские) – свыше 50 см<sup>2</sup>.

Существует общепринятая классификация пролежней: стадия I – устойчивое покраснение кожи, не проходящее после прекращения давления; кожные покровы не нарушены; стадия II – стойкая гиперемия кожи; отслойка эпидермиса; поверхностное нарушение целостности кожных покровов (в виде потертости, пузыря или плоского крате-

ра); стадия III – разрушение (некроз) кожных покровов вплоть до мышечного слоя с проникновением в мышцу; могут быть жидкие выделения из раны; стадия IV – поражение (некроз) всех мягких тканей; наличие полости, в которой видны сухожилия и/или костные образования.

В 1986 г. D.R. Knighton была предложена классификация хронических ран: 1 стадия – поверхностные раны (поражение эпидермиса и дермы); 2 стадия – глубокие раны (поражение подкожно-жировой клетчатки); 3 стадия – поражение фасций; 4 стадия – поражение мышц; 5 стадия – поражение сухожилий, связок и костей; 6 стадия – поражение органов и тканей полостей туловища [9].

В 2004 г. опубликована система оценки хронических ран MEASURE [8, 10], включающая в себя ключевые параметры, используемые при оценке и лечении таких ран: M (Measure) – измерение раны (длина, ширина, глубина и площадь), E (Exudate) – экссудат (количество и качество), A (Appearance) – внешний вид (раневое ложе, тип ткани и количество), S (Suffering) – болевой синдром (характер и интенсивность боли), U (Undermining) – деструкция (наличие или отсутствие), R (Reevaluate) – наблюдение (регулярный контроль всех параметров), E (Edge) – край (состояние краев раны и окружающей кожи).

Как правило, условиями формирования хронической раны являются повторяющаяся травма (например, нейропатические язвы стоп у больных СД), ишемия, наличие хронической персистирующей местной инфекции, избыточная продукция протеаз в ране и сниженная активность факторов роста [2].

## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Репаративный процесс включает механизмы гемостаза, воспаления, пролиферации, ремоделирования и их регуляцию с участием цитокинов. Заживление раны представляет собой единый активный динамический процесс, который начинается сразу же с момента повреждения и заканчивается восстановлением целостности ткани. При этом восстановительные процессы хотя и имеют строгую последовательность, могут протекать одновременно и обычно накладываются по времени один на другой [5, 8, 11, 12]. Особенно это выражено при хронических ранах.

Патофизиология хронических ран сложна и разнообразна, но все они имеют одну общую особенность – длительно протекающее воспаление, которое приводит к обширному повреждению ткани и препятствует заживлению.

Лечение хронических ран представляет крайне сложную клиническую проблему и требует устранения повреждающих факторов, улучшения регионарного венозного и артериального кровообращения. Если повреждающие факторы не устранены, хронические раны, даже при интенсивном лечении, длительно не заживают, а после заживления часто рецидивируют. Лечение хронических ран должно быть максимально атравматичным и соответствовать принципу, принятому всеми современными хирургами: «Не вводите в рану то, что не ввели бы в собственный глаз» [12].

Подходы к лечению хронических ран весьма разнообразны. Признанными следует считать:

- сформулированную в 2002 г. теорию Wound Bed Preparation (Falanga V., 2002). Wound Bed Preparation – стратегия обработки основания раны с целью перевода хронической раны в острую и удаления как некротического компонента, состоящего из некротической ткани, так и фенотипически измененных клеток края и основания раны и продуцируемого ими экссудата; стратегия перенесла несколько пересмотров и уточнений, однако в целом актуальна и сегодня [13];

- принцип заживления ран во влажной среде (Moist Wound Healing, G.D. Winter, 1962) и систему TIME (Международный Консультативный Совет по лечению ран, 2003): T (Tissue) – удаление нежизнеспособных, в т. ч. некротизированных тканей; I (Infection) – подавление инфекции; M (Moisture) – контроль уровня влажности (раневого экссудации); E (Edge) – стимуляция репаративных процессов и/или эпителизации [14].

Хронические раны в большинстве случаев покрыты сплошным слоем фибрина и некротических масс, создающих механический барьер для регенерации тканей и являющихся излюбленной средой для роста бактерий, создавая потенциальный источник инфекции [15]. По этой причине очищение является первым и основным шагом при лечении хронических ран.

Дебридмент (очищение раны) может быть хирургическим (некрэктомия), механическим (например, технология Debrisoft или Shave-терапия), физическим (гидрохирургическая обработка, ультразвуковая кавитация, обработка аргон-плазменными потоками или воздушно-плазменными потоками, обработка высокоэнергетическим лазерным излучением), химическим (различные препараты, содержащие протеолитические ферменты, например отечественный препарат Асептисорб ДТ – фермент/сорбент/антисептик) и биологическим (личинки зеленых мух – Larval therapy). Также рекомендовано промывание ран с использованием принципа «пульсирующей струи», применение охлажденного озонированного физиологического раствора или гипербарически оксигенизированных растворов антисептиков.

Подавление инфекции и воспаления осуществляется за счет местной и системной антибактериальной и противовоспалительной терапии, использования антисептиков и описанных выше физических методов воздействия. Следует избегать применения концентрированных антисептиков (йод-повидон, перекись водорода, гипохлорид натрия и др.), традиционно используемых при острых ранах: в условиях хронической раны они не только уничтожают микроорганизмы, но и оказывают цитотоксическое действие, повреждая грануляционную ткань.

Так, аэрационная и инстилляционная озонотерапия сопровождается рядом эффектов: антимикробный, фунгицидный и противовирусный; противовоспалительное и иммуномодулирующее действие; усиление микроциркуляции; улучшение реологических свойств крови; нормализация процессов перикисного окисления липидов и антиоксидантной защиты; увеличение оксигенации крови

и снижение тканевой гипоксии. При промывании охлажденным раствором местная гипотермия сопровождается обезболивающим и противоотечным эффектами. Раневой диализ гипербарически оксигенизированными растворами приводит к активному удалению некротоксинов, стабилизации тканевого дыхания и стимуляции процессов пролиферации.

Обработка воздушно-плазменными потоками и NO-терапия сопровождаются бесконтактным «выпариванием» некротизированных тканей, тотальным бактерицидным эффектом, стимуляцией утилизации кислорода в тканях, эндотелий-протективным действием и стимуляцией роста соединительной ткани [1].

По данным ряда исследований, клиническая эффективность плазменного потока при воздействии на биологические ткани обусловлена комплексом физико-химических явлений, а также медико-биологических эффектов промежуточных и конечных продуктов плазмогенерации. К таковым относятся:

- сконцентрированная сверхтемпература в эпицентре плазменного факела, что дает возможность применять плазматрон как в виде плазменного скальпеля, так и в качестве коагулятора, стерилизатора раневой поверхности [16];
- инфракрасное излучение плазменной струи – своеобразный тепловой катализатор, обеспечивающий усиление биохимических реакций в клеточных и тканевых структурах в зоне воздействия, нормализацию обменных процессов, а также улучшение лимфо- и кровообращения вследствие расширения капилляров облученных тканей;
- жесткое ультрафиолетовое излучение ( $\lambda < 250$  нм) плазменного факела не только стимулирует ткани раневого дефекта, но и обеспечивает выраженное бактерицидное действие на раневую микрофлору;
- высокая концентрация озона ( $> 0,5$  мг/м<sup>3</sup>) в зоне воздействия плазменного потока, образующегося из атмосферного кислорода под действием ультрафиолета, электрического разряда и мощного ионизированного потока;
- газодинамическая турбулентность ионизированного

потока, способствующая нагнетанию высокоактивных химических веществ и тепловой энергии в местные ткани раневого дефекта и в неповрежденные кожные покровы, а также осуществляющая дополнительный мягкий «газо-тепловой» массаж этих поверхностных структур [17–19].

Одним из первых опытов практического применения газовой плазмы (ГП) в биологии, экологии и медицине стало использование плазмы как агента, разрушающего биологические объекты и структуры. Так появилась плазменная хирургия и методы плазменной стерилизации медицинского инструментария. В целом для плазменной хирургии широко стали применять плазменные скальпели, где с помощью высокотемпературной плазменной струи (с температурой порядка 100 000 °С) производят рассечение и спекание тканей. Опыт применения плазменных скальпелей хирургами показывает, что газовая плазма способна не только к деструкции биоткани, но и способна эффективно стерилизовать обрабатываемую поверхность (при минимизации температурного фактора). Внедрение в медицинскую практику метода стерилизации, основанного на использовании ГП, оказалось весьма перспективно, поскольку позволяет стерилизовать самые разнообразные материалы, в т. ч. полимеры, которые требуют щадящих (нетермических), быстрых, безопасных и дешевых способов стерилизации. Температура газовой плазмы при выходе из сопла горелки составляла порядка 10 000 °С, при этом уже на расстоянии 10 см плазма охлаждалась до температуры порядка 40 °С, т. е. уже была типичной низкотемпературной аргоновой плазмой [18]. Обработка ран аргон-плазменными потоками с расстояния 20–25 см приводит к выраженной стимуляции регенераторных процессов в ране.

Контроль уровня влажности в ранах обеспечивается за счет использования современных интерактивных перевязочных средств [2, 7, 8, 12, 20, 21], а также при использовании метода локального отрицательного давления.

Однако ряд современных повязок способны выполнять одновременно несколько задач, помимо поддержа-

**Рисунок 1.** Использование повязок-суперпоглопителей и губчатых повязок в клинической практике (TenderWet и PermaFoam, HydroClean и HedroTac, Германия)



**Рисунок 2.** Этапы лечения хронической раны передней брюшной стенки с функционирующим кишечным свищом. Полимерное покрытие «Локус», Россия



ния влажной среды. Так, повязки, содержащие полиакрилатный суперадсорбирующий полимер (SAP), способны очищать и деконтаминировать рану: SAP подавляет чрезмерную активность протеаз и рост микрофлоры [22].

Гидрогель на полиакрилатной основе непрерывно выделяет и подводит к раневой поверхности раствор Рингера, одновременно абсорбируя и связывая раневой экссудат, содержащий раневой детрит. Кроме того, полиакрилат связывает и удерживает двухвалентные ионы, например  $\text{Ca}^{+2}$  [15], которые известны как ингибиторы фибринолиза. Вместе эти механизмы способствуют усилению очистительных процессов в самой язве, процессов так называемой аутолитической санации. Увлажнение способствует выделению протеолитических ферментов клетками тканей в области раневого ложа и активации фагоцитоза, что приводит к разрушению некротических масс и струпа с отделением их от здоровых тканей [23–26].

Повязки-суперпоглотители, содержащие полиакрилатный полимер, и губчатые повязки создают сбалансированную влажную среду (рис. 1, а-б), обеспечивают газообмен и оптимальный температурный режим, позволяют ускорять аутолитическое очищение, рост и созревание грануляционной ткани, способствуют снижению степени микробного загрязнения, миграции и митотической активности эпителиоцитов. Они также предотвращают вторичное инфицирование, гипоаллергенны, не содержат

частиц и контаминатов, устраняют неприятный запах, предоставляют возможность анатомического моделирования и атравматичны [27, 28].

Метод лечения ран отрицательным давлением (Negative Pressure Wound Treatment, NPWT) или с использованием вакуум-ассистированных повязок (Vacuum-assisted closure, VAC-терапия) занимает особое место в лечении хронических ран. Он широко востребован в разных странах, а в последние годы и в России [29–38]. Целесообразность и эффективность применения метода основана на его прямых и опосредованных эффектах: активное удаление избыточного раневого отделяемого; сохранение баланса влажной раневой среды; стимуляция неоангиогенеза; ускорение деконтаминации тканей раны; устранение местного интерстициального отека; усиление локального кровообращения; деформация раневого ложа, стимуляция пролиферации; уменьшение площади и объема раневого дефекта; усиление оксигенации тканей; профилактика госпитальных раневых инфекций; усиление эффекта общего медикаментозного лечения; сокращение затрат и сроков лечения больных [36].

Возможно последовательное применение вакуум-ассистированных повязок и современных перевязочных средств, например полимерных покрытий, обеспечивающих газообмен, сохранение влажной среды и оптимального температурного режима, способствующих созреванию грануляционной ткани и активации клеточной пролиферации (рис. 2).

С целью стимуляции репаративных процессов в хронических ранах предложено много методов и средств. Широко используется гипербарическая оксигенация [39], ультрафиолетовое и инфракрасное облучение, описано применение электробинта, стимулирующего репаративные процессы за счет слабых токов; криогенная стимуляция «углекислотным снегом» [40]; использование низкоэнергетического лазера и квантовая терапия – сочетание эффектов лазерного, магнитного и инфракрасного излучений (противовоспалительный, сосудорасширяющий, противоотечный, спазмолитический, обезболивающий и биостимулирующий) (рис. 3, а-б) [1].

Использование метаболитотропных препаратов в лечении хронических ран различной этиологии и их сочетание с другими препаратами и методами также приводит к стимуляции репаративных процессов. Описано применение антиоксидантов; средств, влияющих на липидный и белковый обмен; депротеинизированного дерината крови телят; комбинированное использование АТФ, андекалина, румалона, церебролизина и лидазы; широко применяются препараты провитамина В5 декспантенола и гиалуроновой кислоты, метилурацила, хитозана и др. [41, 42].

Развитие биотехнологий в последние годы позволило развить новое направление в решении проблем заживления ран.

Коллагенсодержащие препараты используются в различных областях медицины как самостоятельный фактор стимуляции регенерации тканей. Коллаген является одним из наиболее перспективных биоматериалов,

**Рисунок 3. Высокоэффективные методы лечения хронических ран: а) гипербарическая оксигенация (барокамера КНААПО, Россия); б) квантовая терапия (аппарат «Рикта-Эсмил-2», Россия)**



широко применяемых в мировой медицинской практике. Коллаген I типа, полученный из кожи крупного рогатого скота, по своему составу и структуре максимально приближен к человеческому коллагену. Признано, что бычий коллаген является наиболее безопасным и биосовместимым материалом [43, 44]. Основное преимущество и отличие отечественного препарата «Коллост» от других аналогичных материалов на основе коллагена заключается в том, что в данном препарате используется нативный нереконструированный коллаген I типа. В нем сохранена трехспиральная структура волокна, он имеет более высокие показатели стабильности и является матрицей для направленной тканевой регенерации (рис. 4). Это позволяет использовать препарат «Коллост» не только как обычный микроимплантат, но и с целью активизации синтеза собственного коллагена [45–48].

Богатая тромбоцитами аутоплазма (БоТП) – источник факторов роста, которые привлекают в область повреждения прогениторные клетки и стимулируют их пролиферативную активность [49]. На современном этапе использование БоТП для ускорения роста кости и мягких тканей стало настоящим прорывом в стоматологии, травматологии, спортивной медицине, косметологии и хирургии. Это одно из направлений тканевой инженерии и клеточной терапии [50–52]. Наиболее широко БоТП используется

для заполнения больших костных дефектов в челюстно-лицевой хирургии. БоТП может применяться совместно с костным материалом, наноситься на принимающее ложе перед применением костного материала, поверх костного материала или использоваться в качестве биологической мембраны [46, 53, 54]. Доказана эффективность БоТП для ускорения заживления мягких тканей и эпителизации; использование БоТП показано при пересадке свободного соединительнотканного трансплантата, манипуляциях со слизисто-надкостничным лоскутом и наращивании мягких тканей при косметических вмешательствах в полости рта [55, 56].

После активного внедрения данного метода в стоматологию БоТП стала использоваться в ортопедии и травматологии. Наиболее широко данный метод используется при острой травме для стимуляции остеогенеза в комбинации с остеосинтезом, а также при лечении артрозов [47, 57]. Разработан метод стимуляции неоангиогенеза в ишемизированных тканях нижней конечности с помощью БоТП [58]. БоТП используется в лечении облысения, в косметологии, в спортивной медицине. В настоящее время имеется ряд публикаций, посвященных применению БоТП в лечении хронических ран (рис. 5, а-г). Результаты исследований позволили сделать вывод, что применение БоТП в комплексном лечении трофических язв голени венозной этиологии обеспечивает широкий спектр местных и системных лечебных эффектов, улучшает результаты, позволяет значительно сократить сроки лечения и быстрее повысить качество жизни, что является экономически важным аспектом [58, 59].

Существуют препараты местного действия, содержащие факторы роста (Эбермин, Regranex, Dermagraft, Эберпрот и др.), однако их эффективность ниже, а стоимость значительно выше методик БоТП.

Израильскими учеными предложена технология CureXcell – местная цитокиновая терапия путем нанесения суспензии донорских лейкоцитов в рану. Новым и уникальным направлением в биотехнологии лечения хронических ран будет препарат Nexagon, проходящий в насто-

**Рисунок 4. Использование коллагеновой мембраны «Коллост» (Россия) в лечении хронической раны голени**



**Рисунок 5. Применение БОТП в лечении хронической трофической язвы голени:**

**а** – исходный вид язвы; **б** – аппликация плоского сгустка БОТП;  
**в** – вид раны на 9-е сутки; **г** – полная эпителизация через 2 мес.



ящее время клинические испытания в различных странах, механизм действия которого заключается в инактивации «тормозящего» репаративные процессы в ране белка.

Из клеточных технологий, помимо использования стволовых клеток, были предложены методики культивирования кератиноцитов на коллагеновом геле, эпидер-

мальных клеток на культуре фибробластов, создание «живого эквивалента кожи» и комбинированных субстратов (Apligraf – аллофибробласты на коллагеновом гелевом матриксе и культивированные кератиноциты), двухслойной «искусственной кожи» – силиконовая пленка и биодеградирующая мембрана из коллагена и хондроитин-6-сульфата (Integra), «культивируемые эпидермальные аутографты» (Epicell, Epidex, Myskin), суспензия культивируемых аутогенных кератиноцитов (ReCell), аллофибробласты на кремний-органической основе, продукты на основе бесклеточной аллогенной дермы (AlloDerm) и др. [60].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Зарубежные и отечественные производители предлагают широкий спектр методов и средств лечения ран, но не все из них широко распространены. Известно, что любой метод лучше всего работает в руках автора.

Однако ознакомление с широким спектром методик и их освоение позволит каждому специалисту приобрести свой собственный опыт, найти индивидуальный подход к каждому пациенту и к любой хронической ране, а также, возможно, разработать и новые технологии.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Оболенский В.Н., Родоман Г.В., Никитин В.Г., Карев М.А. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы. *PMЖ*, 2009, 17, 25(364): 1647-62. / Obolensky V.N., Rodoman G.V., Nikitin V.G., Karev M.A. Trophic ulcers of lower extremities – review of the problem. *RMZ*, 2009, 17, 25 (364): 1647-62.
- Храмылин В.Н. Современные аспекты местного лечения хронических ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Научно-практический медицинский журнал ЭНЦ РАМН*, 2005, 4. / Khramilin V.N. Modern aspects of local therapy of chronic wounds of lower extremities in diabetes mellitus patients. *Nauchno-Prakticheskoye Meditsinskoye Zhurnal ENC RAMS*, 2005, 4.
- Fowler E. Chronic wounds: an overview. *Chronic wound care* / Edited by D. Krasner. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania. 1990: 12-8.
- Klein LK, Lies RL. Topical treatment for chronic wounds: an overview. *Chronic wound care* / Edited by D. Krasner. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania. 1990: 263-5.
- Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны. *Мед. Новости*, 2003, 6: 3-10. / Abaev Y.K. Biology of acute and chronic wound healing. *Med. Novosti*, 2003, 6: 3-10.
- Robson MC. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg. Clin. North. Am.*, 1997, 77: 637-50.
- Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Лагвилова М.Г., Алексеев А.А. Остаточные длительно существующие ожоговые раны: определение и особенности лечения. *Комбустиология*, 2010, 40. / Bobrovnikov A.E., Krutikov M.G., Lagvilova M.G., Alexeev A.A. Residual permanent burning wounds: definition and peculiarities of therapy. *Kombustologia*, 2010, 40.
- Токмакова А.Ю., Страхова Г.Ю., Галстян Г.Р. Современная концепция ведения больных с хроническими ранами и сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2005, 1. / Tokmakova A.Y., Strakhova G.Y., Galstyan G.R. Modern concept of maintenance of patients with chronic wounds and diabetes mellitus. *Sakharny Diabet*, 2005, 1.
- Knighton DR, Fiegel VD, Ciresi KF, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. *Ann. Surg.*, 1986, 204: 322-30.
- Keast DH, Bowering K, Evans AW, MacKean G, Burrows C, D'Souza L. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Rep Reg*, 2004, 12: 1-17.
- Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей. Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина. 1990, 592 с. / Wounds and wound infections. Guidance for doctors. Ed. by M.I. Kuzin, B.M. Kostyuchonok. M.: Meditsina. 1990, 592 p.
- Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран. *Consilium medicum. Хирургия*, 2006, 8(2). / Kuznetsov N.A., Nikitin V.G. Gentle surgical interventions and interactive dressing in therapy of infected wounds. *Consilium medicum. Khirurgia*, 2006, 8 (2).
- Sibbald RG, Goodman L, Woo KY, Krasner DL, Smart H, Tariq G, Ayello EA, Burnell RE, Keast DH, Mayer D, Norton L, Salcido R. Special Considerations in Wound Bed Preparation 2011: an update. *Wound Care Canada*, 2011, 10(2): 20-35.
- Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Rep Reg*, 2003, 11: 1-28.
- Eming SA, Smola H, Hartmann B, Malchau G, Wegner R, Krieg T, Smola A-M. The inhibition of matrix metalloproteinase activity in chronic wounds by a polyacrylate superabsorber. *Biomaterials*, 2008, 29: 2932-40.
- Османов Э.Г., Анчиков Г.Ю., Рустамова С.Н., Казарян А.М. Антимикробные свойства экзогенного оксида азота II (NO) в клинике хирургических инфекций. *Медицинские науки*, 2006, 1(13): 34-36. / Osmanov E.G., Anchikov G.Y., Rustamova S.N., Kazaryan A.M. Antimicrobial properties of exogenous nitrogen oxide II (NO) in the surgical infection clinic. *Meditsinskiye Nauki*, 2006, 1 (13): 34-36.
- Крылов А.Ю., Шулутоко А.М., Чирикова Е.Г., Османов Э.Г. Применение экзогенной NO-терапии для лечения гипертензивно-ишемических язв нижних конечностей (синдром Марторелла-И). *PMЖ*, 2001, 2: 23-25. / Krylov A.Y., Shulutko A.M., Chirikova E.G., Osmanov E.G. Use of exogenous NO-therapy for treatment of hypertensive ischemic ulcers of lower extremities (Martorell's-I syndrome). *RMZ*, 2001, 2: 23-25.

18. Шулушко А.М., Османов Э.Г., Антропова Н.В., Анчиков Г.Ю. Аргонный плазменный поток в комплексном лечении различных форм рожи. *Хирургия*, 2006, 3: 59-62. / Shulutko A.M., Osmanov E.G., Antropova N.V., Anchikov G.Y. Argon plasma flow in complex treatment of various forms of erysipelas. *Khirurgiya*, 2006, 3: 59-62.
19. Османов Э.Г., Анчиков Г.Ю. Современные принципы лечения гнойно-некротических заболеваний мягких тканей с большой площадью поражения. *Медицинские науки*, 2006, 1(13): 37-39. / Osmanov E.G., Anchikov G.Y. Modern principles of therapy of purulent and necrotic diseases of soft tissues with a large area of involvement. *Meditsinskaya Nauka*, 2006, 1 (13): 37-39.
20. Chaby G, Senet P, Veneau M et al. Dressings for acute and chronic wounds. A systematic review. *Arch Dermatol*, 2007, 143: 1297-1304.
21. Palfreyman S, Nelson EA, Michaels JA. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007, 335: 244.
22. Bruggisser R. Bacterial and fungal absorption properties of a hydrogel dressing with a superabsorbent polymer core. *J Wound Care*, 2005, 14: 438-42.
23. Cooper P. TenderWet: an in-novation in moist wound healing. *Br J Nurs*, 1998, 7: 1232-35.
24. Mwiripatay PP, Angel D, Dixon P, Higgins S, Gregory G, Sieunarine K. Clinical experiences with activated polyacrylate dressings (TenderWet 24). *Primary Intention*, 2005, 13: 69-74.
25. Kaspar D, Dehiri H, Tholon N, Smola H, Zöllner P. Effi-cacite clinique du nasement irrigo absorbant Hydroclean Active con-tenant du polyacrylate superabsorbant dans le traitement des plaies chroniques – Etude obser-vationnelle conduite sur 221 patients. *Journal des plaies et cicatrisations*, 2008, 63: 21-24.
26. Scholz S, Rempel R. A new approach to wet therapy of chronic leg ulcers. *Arzt und Praxis*, 1999, 816: 517-522.
27. Богданец Л.И., Березина С.С., Кириенко А.И. Концепция влажного заживления венозных язв. *Хирургия*, 2007, 5: 60-63. / Bogdanets L.I., Berezina S.S., Kirienko A.I. Concept of wet healing of venous ulcers. *Khirurgiya*, 2007, 5: 60-63.
28. Якушкин С.Н. Результат кратковременного применения гидроактивных повязок в комплексном лечении трофической язвы голени у пациента с посттромботической болезнью. *Амбулаторная хирургия. Стационар-замещающая технология*, 2016, 1-2(61-62): 18-22. / Yakushkin S.N. Result of short-term application of hydroactive dressing in a complex therapy of trophic ulcer of the sheen in a patient with postthrombotic disease. *Ambulatornaya Khirurgiya. Stacionar-zameschayushchiye Tekhnologii*, 2016, 1-2 (61-62): 18-22.
29. Saxena V, Hwang CW, Huang S, Eichbaum Q, Ingber D, Orgill DP. Vacuum-assisted closure: Microdeformations of wounds and cell proliferation. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2004, 114(5): 1086-96.
30. Armstrong D, Lavery L. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 1704-10.
31. Shirakawa M, Isseroff RR. Topical negative pressure devices: Use for enhancement of healing chronic wounds. *Arch. Dermatol.*, 2005, 141: 1449-53.
32. The Theory and Practice of Vacuum Therapy. Edited by C. Willy. Germany. 2006. 405 p.
33. Andros G, Armstrong DG, Attinger C et al. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds. *Vasc. Dis Manage*, 2006, Suppl., July.
34. Ларичев А.Б., Антонок А.В., Кузьмин В.С. Вакуум-терапия в лечении хронических ран (методическое пособие для врачей). Ярославль, 2007, 43 с. / Larichev A.B., Antonyuk A.V., Kuzmin V.S. Vacuum-therapy in treatment of chronic wounds (methodic guidance for doctors). Yaroslavl, 2007, 43 p.
35. Bergan J., Shortell C. Venous ulcers. *Elsevier Academic Press publications*, 2007, II(9): 105-12.
36. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Кузнецов Н.А. Вакуум-ассистированное лечение венозных трофических язв нижних конечностей. *Флебология*, 2011, 2(5): 58-63. / Obolensky V.N., Nikitin V.G., Kuznetsov N.A. Vacuum-assisted therapy of venous trophic ulcers of lower extremities. *Flebologia*, 2011, 2(5): 58-63.
37. Othman D. Negative Pressure Wound Therapy Literature Review of Efficacy, Cost Effectiveness, and Impact on Patients' Quality of Life in Chronic Wound Management and Its Implementation in the United Kingdom. *Plast Surg Int.*, 2012: 374-398.
38. Schintler MV. Negative pressure therapy: theory and practice. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012 Feb, 28(1): 72-7.
39. Ефуня С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. М., Медицина. 1986. / Efuni S.N. Guidance on hyperbaric oxygenation. M., Meditsina, 1986.
40. Курганский К.Н., Климин В.Л. Использование криогенной стимуляции в лечении хронических ран. Матер. Межд. 68-й научной итоговой студ. конф. Под ред. Новицкого В.В. Томск. 2009. / Kurgansky K.N., Klimin V.L. Use of cryogenic stimulation in chronic wound therapy. Materials of Int. 68<sup>th</sup> Scientific Final Student Conference. Ed. by Novitsky V.V., Tomsk, 2009.
41. Звягинцева Т.В., Халин И.В. Метаболитотропная терапия хронических ран. Харьков. 2011, 183 с. / Zvyagintseva T.V., Khalin I.V. Metabolite-tropic therapy of chronic wounds. Kharkov. 2011, 183 p.
42. Гусева С.Л., Макарова Н.Н., Трухова В.В., Хисматов Р.Р. Актовегин в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии. *РМЖ*, 2008, 16(29). / Guseva S.L., Makarova N.N., Trukhova V.V., Khismatov R.R. Actovegin in therapy of trophic ulcers of lower extremities of venous etiology. *RMZ*, 2008, 16 (29).
43. Fagien S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). *Plast. Reconstr Surg.*, 2000, 105(1): 362-73.
44. Кольман Я. Рем К.Г. Наглядная биохимия. М.: Мир. 2004, 469 с. / Kolman Y., Rem K.G. Visual biochemistry. M.: Mir. 2004, 469 p.
45. Лоран О.Б., Серегин А.В., Снякова Л.А., Дементьева А.В., Твердохлебов Н.Е. Хирургическая коррекция мочевого свища у женщин с использованием биоматериала «Коллост». Материалы 2 регионального научного форума «Мать и дитя». Сочи. 2008: 171. / Logan O.B., Seregin A.V., Sinyakova L.A., Dementieva A.V., Tverdokhlebov N.E. Surgical Correction of Urinary Fistulas with Use of Collost Biomaterial. Materials of the 2<sup>nd</sup> regional scientific forum Mother and Child. Sochi. 2008: 171.
46. Нестеренко В.Г., Кубанова А.А., Сафоян А.А., Суслов А.П., Забненкова О.В., Нестеренко С.В. Нативный нереконструированный коллаген «Коллост» – физиологическая матрица для коррекции дефектов кожи. Санкт-Петербургский институт красоты, ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва. Тезисы 2 Форума Медицины и Красоты НАДК. М., 2009. / Nesterenko V.G., Kubanova A.A., Safoyan A.A., Suslov A.P., Zabnenkova O.V., Nesterenko S.V. Native Non-Reconstructed Collagen Collost – Physiological Matrix for Skin Defect Correction. Saint-Petersburg Beauty Institute, SE Gamalei Epidemiology and Microbiology Scientific and Research Institute of RAMS, Moscow. Theses of the 2<sup>nd</sup> Forum of Medicine and Beauty of NACD. Moscow. 2009.
47. Скланчук Е.Д. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации. Дисс. докт. мед. Москва. 2009, 260 с. / Sklyanchuk E.D. Stimulation of osteogenesis in complex therapy of post-traumatic disturbances of bone regeneration. Thesis of MD. Moscow. 2009, 260 p.
48. Шестаков И.А. Применение препарата «Коллост» для профилактики несостоятельности толстокишечных анастомозов. Дисс. канд. мед. Москва. 2009, 98 с. / Shestakov I.A. Application of Collost product for prevention of colonic anastomotic leakages. Thesis of PhD in medicine, Moscow, 2009, 98 p.
49. Чекалина Е.Н. Роль тромбоцитарного концентрата в восстановлении и регенерации тканей. *Дентал Юг*, 2005, 3(32): 23. / Chekalina E.N. Role of thrombocytic concentrate in restoration and regeneration of tissues. *Dental Yug*, 2005, 3 (32): 23.
50. Калмыкова Н.В., Скоробогатая Е.В., Берестовой М.А., Круляков П.В., Эстрина М.А., Афанасьев Б.В., Полинцев Д.Г. Сравнительная характеристика тромбоцитарных лизатов от разных доноров. *Клеточные технологии в биологии и медицине*, 2011, 2: 114-17. / Kalmykova N.V., Skorobogataya E.V., Berestovoy M.A., Kruglyakov P.V., Estrina M.A., Afanasiev B.V., Polyncevo D.G. Comparative characteristics of thrombocytic lysates from various donors. *Kletochniye Tekhnologii v Biologii i Meditsine*, 2011, 2: 114-17.
51. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра. 2011: 10-56. / Mazurov A.V. Physiology and pathology of platelets. M.: Litterra. 2011: 10-56.
52. Delgado JJ, Sánchez E, Baro M, Reyes R, Evora C, Delgado A. *J Mater Sci Mater Med*, 2012, 29(8): 1903-12.
53. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM et al. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998, 85: 638-46.
54. Anitua E, Andia, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins-fueled autologous tissue regeneration. *Thromb Haemost*, 2004, 91(1): 4-15.
55. Pertungaro PS. Применение богатой тромбоцитами плазмы с факторами роста (аутогенный тромбоцитарный гель). *Dental-Market*. 2002, 6: 26-9. / Pertungaro PS. Application of platelet-rich plasma with growth factors (autogenic platelet gel).
56. Тачалов В.В. Особенности проведения гигиенической полости рта в комплексном лечении заболеваний пародонта после хирургического вмешательства с использованием богатой тромбоцитами плазмы аутокрови. Дисс. канд. мед. 2010, 141 с. / Tachalov V.V. Peculiarities of oral cavity hygiene in a complex therapy of parodontal diseases after surgical intervention with use of auto-blood platelet-rich plasma. Thesis of PhD. 2010, 141 p.
57. Самодый В.Г., Брехов В.Л., Гайдуков В.Е., Рылков М.И., Федоричев А.И. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*, 2007, 6(2): 493-5. / Samoday V.G., Brekhov V.L., Gaydukov V.E., Rylkov M.I., Fedorichev A.P. Use of platelet-rich autoplasm in surgical therapy of bone tissue defects with disturbance of the bone continuity. *Sistemnyy Analiz I Upravleniye v Biomeditsinskikh Sistemakh*, 2007, 6 (2): 493-5.
58. Драгунов А.Г., Александров Ю.В., Поляков С.В., Григорьев В.М., Порфирьева М.В., Масленикова Е.А. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2008, 4: 17-9. / Dragunov A.G., Alexandrov Y.V., Polyakov S.V., Grigoriev V.M., Porfirieva M.V., Maslennikova E.A. Use of platelet-rich plasma for treatment of lower extremities ischemia. *Angiologia I Sosudistaya Khirurgiya*, 2008, 4: 17-9.
59. Оболенский В.Н., Ермолова Д.А. Применение тромбоцитарных факторов роста и коллагеновых биопрепаратов в лечении больных с хроническими трофическими язвами различной этиологии. *Хирургия*, 2012, 5(42): 42-7. / Obolensky V.N., Ermolova D.A. Use of platelet growth factors and collagen products for therapy of patients with chronic trophic ulcers of various etiology. *Khirurgiya*, 2012, 5 (42): 42-7.
60. Смирнов С.В., Жирикова Е.А., Сычевский М.В. Применение биотехнологий в лечении ожоговых ран: проблемы и перспективы (обзор литературы). *Неотложная медицинская помощь*, 2011, 1: 32-5. / Smirnov S.V., Zhirikova E.A., Sychevsky M.V. Use of biotechnologies in therapy of burning wounds: problems and prospects (literature review). *Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomosch*, 2011, 1: 32-5.