

УДК 617-089.844:612.11.7

И.В. Гилевич, Т.В. Федоренко, Е.А. Коломийцева, В.В. Федюшкин, Э.Н. Шубров, В.Г. Славинский*

ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМА В ЛЕЧЕНИИ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ *И.В. Гилевич, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: giliv@list.ru

Цель Оценить безопасность и эффективность обогащенной тромбоцитами плазмы в комплексном лечении пациентов с длительно незаживающими язвами больших размеров.

Материал и методы Описание двух клинических случаев пациентов с длительно незаживающими язвами нижних конечностей, которым выполняли локальную инъекцию аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (platelet rich plasma, PRP) в рану в сочетании с или без аутодермопластики.

Результаты В первом случае у пациента была трофическая язва после рожистого воспаления без динамики к заживлению на фоне проводимого стандартного лечения. Ему было противопоказано оперативное вмешательство ввиду тяжелой сопутствующей патологии. Больному проведено 6 курсов лечения раны PRP (1 раз в неделю). Краевая эпителизация появилась на 2-й неделе. Через 6 введений отмечено полное заживление раны. Во втором случае пациентка имела длительно незаживающую посттравматическую язву площадью 2%. Была выполнена аутодермопластика с локальным введением PRP. По результатам лечения отмечалось полное приживление трансплантата на 6-е сутки.

Заключение Использование PRP позволит улучшить результаты лечения длительно незаживающих язв нижних конечностей. Представляется крайне важным продолжить работу по применению PRP ввиду отсутствия осложнений и явных противопоказаний у данного метода для проведения всестороннего анализа.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, длительно незаживающие язвы нижних конечностей.

I.V. Gilevich, T.V. Fedorenko, E.A. Kolomyitseva, V.V. Fedyushkin, E.N. Shubrov, S.G. Slavinsky*

PLATELET-RICH PLASMA FOR PERSISTENT ULCERS OF THE LOWER LIMBS

Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar, Russia

✉ *I.V. Gilevich, 350086, г. Краснодар, 167, 1st May street, e-mail: giliv@list.ru

Background Estimation of safety and efficiency of platelet-rich plasma in complex treatment in patients with persistent large ulcers.

Material and methods Two clinical cases of patients with long persistent ulcers of the lower extremities that were administered local injections of the autologic platelet-rich plasma in the wound area in combination with or without autodermoplasty.

Results In the first case the patient had a trophic ulcer after erysipelatos inflammation without dynamics to healing in the setting of the carried treatment. Surgery was contraindicated due to severe accompanying pathology. This patient had 6 PRP courses (once a week). The regional epithelialization appeared on the 2nd week. After 6 injections full wound healing was noted. In the second case the patient had a long persistent post-traumatic ulcer with 2% – square. The autodermoplasty with local introduction of PRP was performed. We observed a full graft acceptance on the 6th day.

Conclusion PRP use will allow to improve outcomes of treatment persistent ulcers of the lower extremities. It represents extremely important to continue work on PRP application due to an absence of complications and obvious contraindications in this method for carrying out comprehensive analysis.

Key words: platelet-rich plasma, long persistent ulcers of the lower limbs.

Введение

В настоящее время лечение длительно незаживающих ран нижних конечностей остается одной из актуальных проблем гнойной и реконструктивной хирургии. Основными причинами развития длительно незаживающих язв являются венозные, артериальные и нейропатические нарушения [1, 2]. До 80% всех причин язв нижних конечностей составляют хроническая венозная недостаточность и сахарный диабет [2, 3].

тально незаживающих язв являются венозные, артериальные и нейропатические нарушения [1, 2]. До 80% всех причин язв нижних конечностей составляют хроническая венозная недостаточность и сахарный диабет [2, 3].

Считается, что эффективное лечение пациентов с трофическими язвами возможно только при использовании комплексного подхода [4], который включает уменьшение отека, снижение боли, улучшение заживления ткани и предупреждение рецидива [2, 3]. Несмотря на достижения современной медицины, хирургическая обработка ран с аутодермопластикой служит основным радикальным методом лечения. Результат заживления кожных ран определяется, прежде всего, особенностями регенерации ткани [4] и зависит от координированного взаимодействия различных типов клеток, факторов роста, цитокинов и хемокинов [5-7].

Ранее исследования патофизиологических механизмов формирования язв показали, что при длительно незаживающих язвах в ране происходят нарушения как на клеточном, так и молекулярном уровне, снижается способность тканей к репарации. В отличие от ран, возникающих вследствие одномоментного внешнего воздействия повреждающего фактора, при трофических язвах наблюдаются признаки сразу всех трех фаз раневого процесса: воспаления, пролиферации и репарации (эпителизации). В длительно существующих язвах могут одновременно присутствовать участки некроза, грануляции, серозно-гнойное отделяемое и краевая эпителизация [4, 8]. Кроме этого, установлено, что в области трофической язвы наблюдается локальный дефицит факторов роста вследствие нарушения микроциркуляции, что приводит к снижению их воздействия на клеточные и молекулярные компоненты [9]. Показано, что фибробласты, выделенные из язвенных дефектов, обладают сниженной способностью к росту [10-12]. Поэтому использование факторов роста, которые стимулируют клеточные и молекулярные компоненты процесса регенерации представляется весьма важным и необходимым [13].

Известно, что тромбоциты помимо их роли в системе гемостаза, являются источником многих биологически активных веществ, в том числе и факторов роста, которые высвобождаются из α -гранул при активации тромбоцитов и влияют на адгезию и агрегацию тромбоцитов, регенерацию тканей, обладают антимикробной активностью. К основным биологически активным веществам, стимулирующим процессы регенерации, относят: трансформирующий фактора роста β , тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов 2, и адгезивные молекулы (фибрин, фибронектин, витронектин), цитокины ТФ4 и CD40L [6, 7, 14, 15].

Во многих исследованиях было продемонстрировано положительное влияние обогащенной тромбоцитами плазмы (platelet-rich plasma, PRP) на процессы заживления. PRP представляет собой аутологич-

ный биологический продукт, полученный из крови пациента, в котором после центрифугирования выделяют фракцию плазмы с концентрацией тромбоцитов выше физиологической нормы [16].

Доказано, что стимулирующий эффект PRP проявляется при концентрации тромбоцитов равной 1000000/мкл в небольшом количестве плазмы [17].

В отличие от рекомбинантных ростовых факторов содержание разных биологических веществ в гранулах PRP оказывает многофакторное воздействие на клеточные и тканевые процессы: хемотаксис, миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, ангиогенез, синтез коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса. Как результат, происходит ремоделирование поврежденных тканей и стимуляция естественной регенерации [4, 18].

При определении кратности локального введения PRP принято ориентироваться на свойства тромбоцитов. Было замечено, что основной выброс факторов роста происходит в течение первого часа, однако тромбоциты остаются жизнеспособными в течение 7 дней и продолжают секретировать содержимое гранул в это время. На основании полученных данных было сделано предположение, что в поврежденную ткань достаточно вводить PRP 1 раз в неделю [7].

В настоящее время проводится много исследований для выявления эффективности PRP в лечении тканей с низким репарационным потенциалом. Были показаны положительные результаты в экспериментальных и клинических исследованиях применения PRP в лечении хронических язв кожи [19], острых кожных ран, ожогов [20], а также в пластической и косметической хирургии [21].

Цель исследования Оценить безопасность и эффективность обогащенной тромбоцитами плазмы в комплексном лечении пациентов с длительно незаживающими язвами больших размеров.

Материал и методы Проведен анализ 2-х историй болезни пациентов с длительно незаживающими язвами нижних конечностей. Учитывая длительность существования ран, отсутствие эффективности проводимого стандартного лечения, пациентам было предложено принять участие в клиническом исследовании по изучению эффективности аутологичной PRP. После подписания информированного согласия пациентам выполнены процедуры инъекции PRP в сочетании с или без аутодермопластики.

Получение PRP

Для получения аутологичной PRP проводили забор периферической крови в объеме 50 мл, из которой путем двойного центрифугирования выделяли тромбоциты и ресуспендировали в небольшом количестве плазмы, так, чтобы содержание тромбоцитов в конечном продукте было не менее 1×10^6 /мкл. После чего готовый продукт передавали хирургу для введения.

Результаты исследования

Клинический случай 1

Пациент П., 55 лет, был направлен в НИИ – ККБ №1 для определения тактики лечения с диагнозом: раны левой голени. Из анамнеза известно, что в 2016 г. перенес флегмонозную форму рожистого воспаления. По месту жительства в стационаре выполняли хирургическую обработку флегмоны голени. Ввиду распространения некрозов кожи раны, не представлялось возможным их ушить, и на момент обращения в стационар они продолжали существовать. При дообследовании выставлен диагноз. Основной: трофическая язва левой голени. Сопутствующие заболевания: выраженная недостаточность митрального клапана. Легочная гипертензия. Гипертоническая болезнь III ст., риск IV. ХСН IIБ ст., III ФК по NYHA. Двусторонний гидроторакс.

При определении тактики лечения специалистами анестезиологической службы были выставлены абсолютные противопоказания к плановому хирургическому вмешательству в связи с высокими рисками. Учитывая клиническую картину, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии и бесперспективность дальнейшего консервативного лечения, пациент включен в протокол клинического исследования. Пациенту были выполнены процедуры инъекции

аутологичной PRP в рану 1 раз в 7 дней в течение 6 недель.

Хирургическая обработка раны проводилась под местной анестезией и начиналась с иссечения верхних слоев грануляций скальпелем. После очищения раны, непосредственно перед введением, PRP активировали с помощью глюконата кальция в соотношении с плазмой 1:10. Инъекцию PRP проводили по краям раны с помощью инсулинового шприца, вводя в каждую точку 100 мкл. Оставшимся количеством PRP орошали рану, после чего накладывали асептическую повязку.

При первичном осмотре локально была выявлена трофическая язва по задней поверхности левой голени в верхней трети площадью до 0,5%, покрытая вялыми грануляциями без тенденции к самостоятельной эпителизации (рис. 1А).

Через 1 неделю при втором введении по краям раны была отмечена краевая эпителизация (рис. 1Б).

Через 6 введений рана полностью закрылась местными тканями за счет эпителизации и рубцевания (рис. 1В). Дополнительно пациенту проводилась антибактериальная терапия, иглорефлексотерапия, физиопроцедуры, гипербарическая оксигенация.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга по месту жительства (рис. 1Г).



Рис. 1. Трофическая язва левой голени: А – вид до начала терапии; Б – через 2 недели от начала терапии; В – через 6 недель от начала терапии; Г – окончательный вид раны.

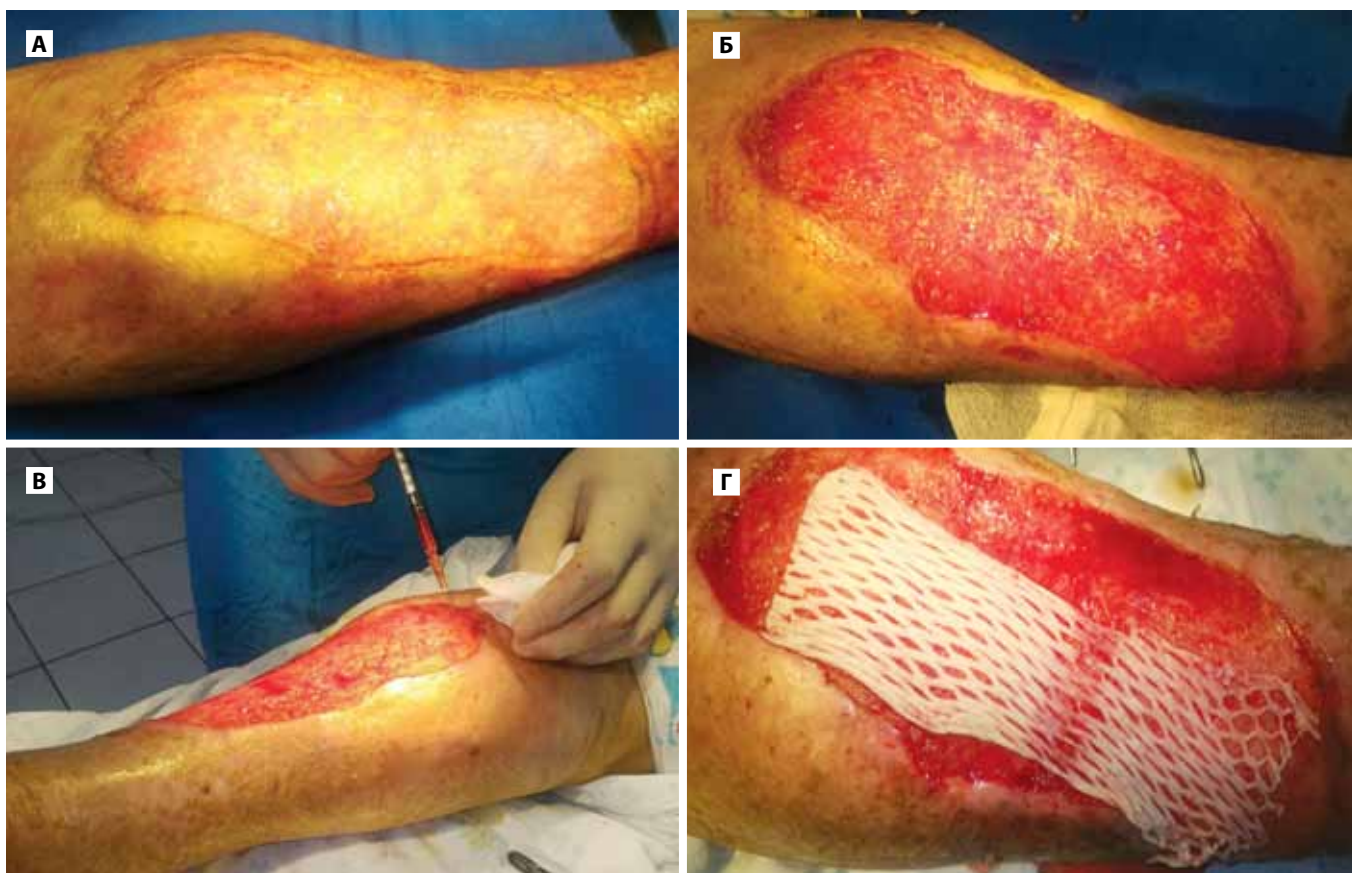


Рис. 2. Язва левой голени площадью 2%: А – вид раны до начала операции; Б – вид раны после хирургической обработки; В – введение PRP в рану; Г – аутодермопластика.

На момент контрольного осмотра через 6 месяцев пациент чувствовал себя удовлетворительно, жалоб не предъявлял. Отсутствовали признаки наличия язвы.

Клинический случай 2

Пациентка 3., 78 лет, обратилась в НИИ – ККБ №1 с жалобами на обширную рану левой голени. Со слов больной, рана образовалась в результате травматического повреждения в 2015 г. Проводимая консервативная терапия и две попытки аутодермопластики по месту жительства были без эффекта.

В результате обследования, выполненного в условиях НИИ – ККБ №1, был установлен заключительный диагноз. Основной: обширная посттравматическая трофическая язва левой голени. Сопутствующие: ИБС. Стенокардия напряжения II ФК (клинически). Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. ХСН I ст., II ФК по NYHA.

При местном осмотре по всей задней поверхности левой голени имела обширная язва веретенообразной формы площадью до 2%, размером 8×25 см, покрытая вялыми грануляциями и налетом фибрина (рис. 2А). Инфильтраций в области раны нет, отек +1 см в области левой голени, заднелатеральная поверхность левой голени в нижней трети гиперемирована без локальной гиперемии, симптом флюктуации отрицательный.

Учитывая возраст, большой по площади кожный дефект и неэффективность ранее проводимой терапии, больной была выполнена аутодермопластика с локальным введением аутологичной PRP с целью лучшей адаптации кожного лоскута. Под общим наркозом произведена вторичная хирургическая обработка раны левой голени с удалением слоя незрелых грануляций, инфильтрированных тканей и краёв раны, выполнен гемостаз (рис. 2Б). Рана обильно промыта 3% р-ром перекиси водорода и водным 0,02% р-ром хлоргексидина. Затем края раны были инфильтрированы аутологичной PRP, а оставшееся количество нанесли на раневую поверхность (рис. 2В). С помощью дерматомы был взят кожный лоскут толщиной 0,4 мм, по размеру соответствующий дефекту тканей на левой голени. На донорский участок наложена асептическая повязка. Кожный лоскут перфорирован, аккуратно раскрыт и уложен на подготовленные участки ран (рис. 2Г). Рана закрыта асептической повязкой.

Послеоперационный период протекал гладко. На рисунке 3 представлена динамика заживления раны: полное приживление трансплантата, эпителизация на 6-е сутки. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга по месту жительства на 16-е сутки после операции.

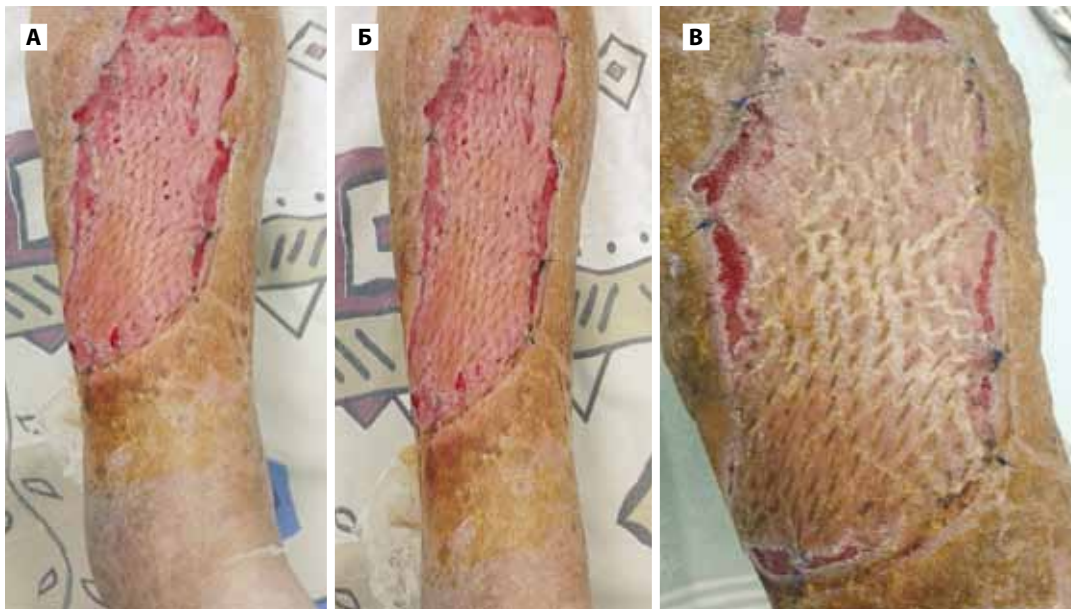


Рис. 3. Вид раны после аутопластики: А – 4-е сутки; Б – 6-е сутки; В – 8-е сутки.

Обсуждение

За последние десятилетия инновационные методы клеточной терапии привлекают внимание все большего количества клиницистов при лечении широкого спектра заболеваний с регенеративной целью, которые также могут дополнить и повысить эффективность стандартных методов лечения [22]. В настоящее время развитие медицины идет по пути персонализированного подхода к лечению заболеваний и разработки менее инвазивных и экономически эффективных методов для улучшения функционального восстановления [6].

Метод локального использования PRP показал себя как способ, который может дополнить и повысить эффективность стандартных методов лечения, а также потенциально снизить экономические затраты при стандартных медицинских процедурах [23].

С 1990-х годов тромбоцитосодержащие продукты используются с регенеративной целью при отсутствии эффекта от стандартного лечения [1] для заживления мягких тканей [24], нервной ткани [25], хронических язв кожи [26], широко применяются в ортопедии [27], офтальмологии [28] и стоматологии [29].

Лечение длительно незаживающих язв различной этиологии с помощью локальной инъекции аутологичной PRP вместе с нанесением геля PRP показало потенциальную безопасность и эффективность данного способа. Положительный эффект проявлялся в виде уменьшения размеров язвы, отсутствия побочных эффектов, и кроме того, снижения боли и воспаления в месте повреждения [30]. Аналогичные положительные результаты были получены в исследованиях, изучавших эффективность локальной инъекции аутологичной PRP при вторичных ранах вследствие некротизирующих инфекций мягких тканей у пациентов со СПИДом, с трофическими язвами ниж-

них конечностей венозной этиологии, в которых оценивались неоваскуляризация и повторная эпителизация [6].

Положительные результаты применения PRP при невропатических и диабетических язвах были освещены в других клинических исследованиях.

В работе Suryanarayan S. и соавт. представлены результаты лечения 24 пациентов с 33 трофическими язвами различной этиологии [1]. PRP вводили 1 раз в неделю, не более 6 раз. Во всех случаях наблюдалось заживление язвы, в среднем в течение 5,6 недель. Также было отмечено снижение болевого синдрома, отсутствовали нежелательные реакции.

В исследовании Frykberg et al. [31] было продемонстрировано, что из 65 язв у 49 пациентов отмечено уменьшение площади язвы в 63 случаях в среднем в течение 2,8 недель.

Steen Voorde et al. [32] провели исследование 12 пациентов с 13 ранами, показав, что 7 из 13 ран требовали применения PRP более 1 раза, в среднем потребовалось 2,2 введения, при этом средний период лечения составил 4,2 недели.

Результаты исследования Babaei et al. [33] показали, что при локальном применении PRP у 150 пациентов с диабетическими язвами стопы наблюдалось образование здоровой грануляционной ткани и полное закрытие раны.

В эксперименте *in vitro* Roubelakis et al. [34] при изучении влияния PRP на пролиферативные и миграционные свойства мезенхимных стромальных клеток и дермальных фибробластов показали значительную индукцию миграционной способности и скорости пролиферации этих клеток. Кроме того, это исследование также продемонстрировало ускоренное заживление язв после лечения PRP и более быструю неоваскуляризацию пораженного участка у пациентов. Ре-

зультаты, полученные другими учеными в рандомизированных, перспективных и ретроспективных исследованиях, также демонстрируют более быстрое заживление по сравнению с традиционными методами [6, 35].

Таким образом, ряд работ, оценивающих результаты лечения хронических трофических язв с помощью локального введения PRP, свидетельствуют об улучшении состояния: сокращении площади и объема язвы, ее закрытии [6].

Однако есть другие исследования, как например, Martinez-Zapata et al. [36], которые, изучив результаты 9 исследований по лечению трофических язв с помощью PRP с участием в общей сложности 325 пациентов, пришли к выводу, что при сравнении PRP-дополненного лечения со стандартным или плацебо, нет статистически значимого различия между группами.

Тем не менее, несмотря на недостаточное количество многоцентровых рандомизированных исследований, метод локального применения PRP продолжает активно внедряться в клиническую практику, а результаты доклинических исследований являются обнадеживающими. Следует также отметить, что исследования затрагивают проблему лечения язв, отличающихся друг от друга различной этиологией, размерами дефектов, что мешает их сравнению и объективной оценке.

В наших клинических примерах приведены случаи пациентов с язвами большой площади, которым уже были проведены все стандартные методы лечения. Было показано, что у пациентов с длительно незаживающими язвами отмечается заживление раневого дефекта, а проведенная аутопластика в сочетании с PRP была результативной.

Таким образом, применение PRP может ускорить процесс заживления язвы за счет создания хорошо организованного внеклеточного матрикса, клеточной пролиферации и дифференцировки, стимуляции ангиогенеза, противовоспалительного эффекта.

Полученные положительные результаты лечения двух случаев не позволяют объективно сделать вывод об эффективности технологии в лечении язв нижних конечностей. Однако она может быть применена у пациентов с большим язвенным дефектом длительностью существования более 6 месяцев и отсутствием динамики заживления при стандартных методах лечения.

Заключение

Применение PRP позволит улучшить результаты лечения длительно незаживающих язв нижних конечностей. Представляется крайне важным продолжить работу по применению PRP ввиду отсутствия осложнений и явных противопоказаний у данного метода для проведения всестороннего анализа.

Литература/References

1. Suryanarayan S., Budamakuntla L., Khadri S.I.S. et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma in the treatment of chronic nonhealing leg ulcers. *Plastic Aesthetic Res.* 2014;1(2):65-69. DOI:10.4103/2347-9264.139703.
2. Carducci M., Bozzetti M., Spezia M. et al. Treatment of a refractory skin ulcer using punch graft and autologous platelet-rich plasma. Case reports in dermatological medicine. 2016; p.4 <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7685939>
3. Просяникова Н.В. Аутологичная, богатая тромбоцитами плазма в лечении язвенных поражений кожи нижних конечностей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2014. 124 с. [Prosyannikova N.V. Autologous, platelet-rich plasma in the treatment of ulcerative lesions of the skin of lower extremities. Cand med. sci. abstracts diss. Moscow, 2014. 124 p. (in Russ.)].
4. Богдан В.Г., Толстов Д.А. Проспективное рандомизированное клиническое исследование эффективности применения аутологичных тромбоцитарных концентратов для стимуляции регенерации трофических язв венозной этиологии. *Новости хирургии.* 2014;22(3):344-350. [Bogdan V.G., Tolstov D.A. Prospective randomized clinical trials of efficiency of autologous platelet-derived concentrates to stimulate regeneration of trophic ulcers of venous etiology. *Novosti Khirurgii.* 2014;22(3):344-350. (in Russ.)].
5. Maxson S., Lopez E.A., Yoo D. et al. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Trans. Med.* 2012;1:142-149. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0018>.
6. Chicharro-Alcántara D., Rubio-Zaragoza M., Damiá-Giménez E. et al. Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management. *Journal of functional biomaterials.* 2018;9(1):10. doi:10.3390/jfb9010010.
7. Носков С.М., Широкова Л.Ю., Аршинов А.В. и др. Применение локального введения аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы у больной с язвенным дефектом кожи. *Научно-практическая ревматология.* 2011;1:66-68. [Noskov S.M., Shirokova L.Yu., Arshinov A.V. et al. Local administration of autologous platelet-rich plasma in a female patient with skin ulcer. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2011;1:66-68. (in Russ.)].
8. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. *РМЖ.* 2013;21(5):282-89. [Obolenskij V.N. Chronic wound: a review of modern methods of treatment. *RMZH.* 2013;21(5):282-89. (in Russ.)].
9. Mulder G.D., Lee D.K., Faghini N. Autologous bone marrow-derived stem cells for chronic wounds of the lower extremity: a retrospective study. *Wounds.* 2010;22(9):219-225.

10. Metcalfe A.D., Ferguson M.W.J. Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair. *Biomaterials*. 2007;28(34):5100-5113. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.07.031>.
11. Mansbridge J. Skin tissue engineering. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2008;19(8):955-968. <https://doi.org/10.1163/156856208784909417>.
12. Shah J.M.Y., Omar E., Pai D. R. et al. Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India*. 2012;45(2):220. doi:10.4103/0970-0358.101282.
13. Prakash S. Platelet concentrates: past, present and future. S. Prakash, A. Thakur. *Maxillofac Oral Surg*. 2011;10(1):45-49. <https://doi.org/10.1007/s12663-011-0182-4>.
14. Arwert E.N., Hoste E., Watt F.M. Epithelial stem cells, wound healing and cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(3):170. DOI <https://doi.org/10.1038/nrc3217>.
15. Murphy M.B., Blashki D., Buchanan R.M. et al. Adult and umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma for mesenchymal stem cell proliferation, chemotaxis, and cryo-preservation. *Biomaterials*. 2012;33(21):5308-5316. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.04.007>.
16. Ahmad Z., Howard D., Brooks R.A. et al. The role of platelet rich plasma in musculoskeletal science. *JRSM short reports*. 2012;3(6):1-9. <https://doi.org/10.1258/shorts.2011.011148>.
17. Кирилова И.А., Фомичев Н.Г., Подорожная В.Т. и др. Сочетанное использование остеопластики и обогащенной тромбоцитами плазмы в травматологии и ортопедии. *Травматология и ортопедия России*. 2008;49(3):63-67. [Kirilova I.A., Fomichev N.G., Podorozhnaja V.T. i dr. Sochetannoe ispol'zovanie osteoplastiki i obogashhennoj trombocitami plazmy v travmatologii i ortopedii. *Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2008;49(3):63-67. (In Russ.)].
18. Космачева С.М., Данилкович Н.Н., Щепень А.В. и др. Влияние релизата (releasate) тромбоцитов на остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2013;4:210-216. [Kosmacheva S.M., Danilkovich N.N., Shchepen' A.V. et al. Effect of platelet releasate on osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine*. 2013;4:210-216. (in Russ.)].
19. Villela D.L., Santos V.L.C.G. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth factors*. 2010;28(2):111-116. <https://doi.org/10.3109/08977190903468185>.
20. Ozelik U., Ekici Y., Bircan H.Y. et al. Effect of topical platelet-rich plasma on burn healing after partial-thickness burn injury. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2016; 22:1903-1909. doi:10.12659/MSM.895395.
21. Sommeling C.E., Heyneman A., Hoeksema H. et al. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2013;66(3):301-311. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2012.11.009>.
22. Andia I., Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regenerative medicine*. 2013;8(5):645-658. <https://doi.org/10.2217/rme.13.59>.
23. Borena B.M., Martens A., Broeckx S.Y. et al. Regenerative skin wound healing in mammals: state-of-the-art on growth factor and stem cell based treatments. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015;36(1):1-23. <https://doi.org/10.1159/000374049>.
24. De Vos R.J., van Veldhoven P.L., Moen M.H. et al. Autologous growth factor injections in chronic tendinopathy: a systematic review. *British medical bulletin*. 2010;95(1):63-77. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldq006>.
25. Salarinia R., Sadeghnia H.R., Alamdari D.H. et al. Platelet rich plasma: Effective treatment for repairing of spinal cord injury in rat. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2017;51(3):254-257. <https://doi.org/10.1016/j.aott.2017.02.009>.
26. Ahmed M., Reffat S.A., Hassan A. et al. Platelet-rich plasma for the treatment of clean diabetic foot ulcers. *Annals of vascular surgery*. 2017;38:206-211. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.04.023>.
27. Hussain N., Johal H., Bhandari M. An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics—a review of the literature. *SICOT-J*. 2017;3:7. doi:10.1051/sicotj/2017036.
28. Ronci C., Ferraro A.S., Lanti A. et al. Platelet-rich plasma as treatment for persistent ocular epithelial defects. *Transfusion and Apheresis Science*. 2015;52(3):300-304. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2014.12.027>.
29. Ghoddusi J., Maghsudlu A., Jafarzadeh H. et al. Histological evaluation of the effect of platelet-rich plasma on pulp regeneration in nonvital open apex teeth: An Animal Study. *The journal of contemporary dental practice*. 2017;18(11):1045-1050. DOI:10.5005/jp-journals-10024-2173.
30. Suthar M., Gupta S., Bukhari S. et al. Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. *Journal of biomedical science*. 2017;24(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0324-1>.
31. Frykberg R.G., Driver V.R., Carman D. et al. Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series. *Ostomy wound management*. 2010;56(6): 36-44.

32. Steenvoorde P., van Doorn L.P., Naves C. et al. Use of autologous platelet-rich fibrin on hard-to-heal wounds. *Journal of wound care*. 2008;17(2):60-63.

33. Babaei V., Afradi H., Gohardani H.Z. et al. Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma. *Journal of wound care*. 2017;26(12):784-787. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.12.784>.

34. Roubelakis M.G., Trohatou O., Roubelakis A. et al. Platelet-rich plasma (PRP) promotes fetal mesenchymal stem/stromal cell migration and wound healing process. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2014;10(3):417-428.

35. Amable P.R., Carias R.B., Teixeira M.V. et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem cell research & therapy*. 2013;4(3):13. <https://doi.org/10.1186/scrt218>.

36. Fernandez-Moure J.S., Van Eps J.L., Cabrera F.J. et al. Platelet-rich plasma: a biomimetic approach to enhancement of surgical wound healing. *Journal of surgical research*. 2017;207:33-44. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.08.063>.

Сведения об авторах

Гилевич И.В., к.м.н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: giliv@list.ru.

Федоренко Т.В., биолог лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: fedorenko.tv@mail.ru.

Коломийцева Е.А., биолог лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: kmc78@mail.ru

Федюшкин В.В., хирург отделения гнойной хирургии, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: vladimirkkb1@mail.ru.

Шубров Э.Н., хирург отделения гнойной хирургии, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: erik.nalchanin@icloud.com.

Славинский В.Г., к.м.н., заведующий отделением гнойной хирургии, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: kkb1@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.08.2018 г.

Author Credentials

Gilevich I.V., CMS, head of the laboratory for development and study of new treatment technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: giliv@list.ru.

Fedorenko T.V., biologist of the laboratory for development and study of new treatment technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: fedorenko.tv@mail.ru.

Kolomiytceva E.A., biologist of the laboratory for development and study of new treatment technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: kmc78@mail.ru.

Fedyushkin V.V., surgeon of the department of purulent surgery, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: vladimirkkb1@mail.ru.

Shubrov E.N., surgeon of the department of purulent surgery, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: erik.nalchanin@icloud.com.

Slavinsky V.G., PhD, surgeon of the department of purulent surgery, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: kkb1@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 17.08.2018