

системным иммунодефицитом и требует соответствующей коррекции [7].

При изучении механизмов персистенции и репликации герпес-вирусной инфекции установлено, что полный цикл репродукции ВПГ и ВВЗ с выходом полноценных вирионов, возможно, происходит именно в эпителиальных клетках, т. е. в процессе формирования везикул, когда возбудитель проявляет свое цитопатическое действие [5].

Также в ряде работ при электронной микроскопии гистологических биоптатов кожи получены данные о наличии возбудителя ПГ в виде провируса в местах традиционных клинических проявлений в период ремиссии заболевания [6].

Наиболее эффективными средствами для местной терапии являются рекомбинантные α_2 -ИФН [8]. По-видимому, это обусловлено тем, что именно α -ИФН играют наиболее важную роль при санации острой вирусной инфекции, которой собственно и является как рецидив ПГ, так и острое проявление ОГ.

Среди данной группы препаратов можно выделить препарат Виферон, который наряду с парентеральной формой в виде ректальных суппозиториев имеет две наружные — мазь и гель. Многотипное применение этих средств в клинической практике показало их высокую эффективность и безопасность при купировании острых проявлений герпес-вирусных инфекций [8].

Таким образом, формирование новой концепции стандартизации терапии герпес-вирусных инфекций, отвечающей современным представлениям о патогенезе заболеваний и сущности инфекционных процессов, позволит значительно повысить качество

медицинской помощи пациентам, что является одним из приоритетных направлений модернизации отечественного здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А., ред. Дерматовенерология: Клинические рекомендации. М.: ДЭКС-Пресс; 2010.
2. Кубанова А.А., ред. Опоясывающий герпес: Клинические рекомендации. М.: ДЭКС-Пресс; 2010.
3. Халдин А.А., Львов А.Н., Маркова Ю.А. Стандартизация ведения пациентов с рецидивирующим простым герпесом: терапия, профилактика и консультирование. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010; 2: 63—9.
4. Еришов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996.
5. Глинских Н.П. Герпесвирусы человека. Герпес: неизвестная эпидемия. Смоленск: Фарманграфикс; 1997: 6—19.
6. Каламкарян А.А., Делекторский В.В., Гребенюк В.Н., Масюкова С.А., Захалева В.А. Некоторые особенности местного иммунитета у больных генитальным герпесом. Вестник дерматологии и венерологии. 1982; 4: 4—6.
7. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Халдин А.А., Сускова В.С. Клинико-патогенетическое значение иммунологического реагирования при простом герпесе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001; 2: 31—6.
8. Носоченко Г.Ф., Кусов В.В., Парфенов В.В., Симановский С.Е., Малиновская В.В., Алиханов А.Х. Опыт лечения больных рецидивирующим герпесом мазью Виферон. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000; 1: 35—8.

Поступила 02.09.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 616.5-001.4-036.17-085.382

Современные методы лечения длительно незаживающих ран кожи

Н.В. Просянникова¹, Е.В. Липова¹, К.А. Покровский², Г.Н. Тарасенко³

¹ФГБУ Поликлиника №1 (главный врач — проф. Е.Л. Никонов) Управления делами Президента России, Москва; ²городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова (главный врач — проф. А.С. Шкода), Москва; ³ФГКУ 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского (начальник — проф. С. А. Белякин) Минобороны России.

Освещена проблема лечения длительно незаживающих ран кожи. Описаны новая современная методика лечения — богатая тромбоцитам плазма, способы изготовления и применения, а также проведен метаанализ данных зарубежной литературы, касающихся эффективности использования этого метода.

Ключевые слова: длительно незаживающие раны и язвы кожи, аутологичная и гетерологичная богатая тромбоцитами плазма, богатая тромбоцитам плазма, факторы роста тромбоцитов

Сведения об авторах:

Просянникова Н.В. — врач (tynrik@yandex.ru); Липова Е.В. — д-р мед. наук, проф.; Покровский К.А. — д-р мед. наук, проф.; Тарасенко Г.Н. — канд. мед. наук, доцент.

PLATELET-RICH PLASMA IN THE TREATMENT OF CHRONIC SKIN WOUNDS

N.V. Prosyannikova, E.V. Lipova, K.A. Pokrovsky, G.N. Tarasenko

The problem of treatment of chronic wounds of the skin is discussed. A new method is described: platelet-rich plasma, methods for its preparation and use. Meta-analysis of foreign publications on the efficiency of this method is offered.

Key words: *chronic skin wounds and ulcers, autologous and heterologous platelet-rich plasma, platelet growth factors*

Длительно незаживающие раны и язвы кожи представляют собой существенную проблему для современного здравоохранения. Самой частой причиной, приводящей к их развитию, является хроническая венозная недостаточность. Этим заболеванием страдают 25—30% женщин и 10—20% мужчин. У 40—90% больных венозная недостаточность осложняется трофическими язвами [1].

По данным статистики, в индустриально развитых странах трофические язвы приводят к инвалидности и нетрудоспособности чаще, чем туберкулез, ревматизм и транспортный травматизм, вместе взятые. В этом отношении актуальность темы несомненна. Несмотря на длительную историю изучения, этот вопрос все еще далек от решения.

Проблема длительно незаживающих ран и язв различной этиологии междисциплинарная, она встает перед врачами разных медицинских специальностей — оториноларингологами, кардиологами, нейрохирургами, сосудистыми хирургами, урологами, гинекологами, ортопедами, травматологами, офтальмологами, общими хирургами, стоматологами и т.д. В частности, данная проблема имеет большое значение для дерматологов, так как помимо собственно дерматологических заболеваний, приводящих к формированию длительно незаживающих ран кожи, в дерматологический стационар зачастую поступают больные, у которых причиной длительно незаживающих ран кожи является сосудистая патология и/или эндокринопатии (например, это пациенты с диабетической стопой). Таким образом, не вызывает сомнения острая необходимость тесного взаимодействия врачей разных медицинских специальностей с целью повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам с длительно незаживающими ранами кожи и язвами различной этиологии.

Данная патология сложна еще и тем, что больные длительно и нередко безуспешно лечатся консервативно, так как им отказывают в оперативном лечении из-за незажившей трофической язвы. В то же время добиться стойкой ремиссии заболевания можно только хирургическим путем. Зачастую не удается разорвать этот порочный круг, и больные вынуждены всю жизнь страдать от незаживающих ран и язв [1].

Перспективным в терапии длительно незаживающих ран кожи является применение аутологичной или гетерологичной, богатой тромбоцитами плазмы (БТП).

Тромбоциты, известные своей ролью в гемостазе, имеют еще одну очень важную физиологическую функцию, которая лишь недавно была открыта и изучена: они являются переносчиками протеинов, играющих роль в регенерации тканей. Тромбоциты представляют собой маленькие дискоидные клеточ-

ные элементы, разные по размеру и плотности, это фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов — гигантских клеток в костном мозге. Они циркулируют по крови 8—10 сут. Тромбоциты содержат факторы роста (ФР), отвечающие за регенерацию различных тканей. Они являются переносчиками этих ФР и высвобождают их в местах, где произошло повреждение [2, 3].

ФР, заключенные в специальные секреторные гранулы тромбоцитов — α -гранулы, включают ФР тромбоцитов, инсулиноподобный ФР, сосудистый эндотелиальный ФР, тромбоцитарный ангиогенный ФР, трансформирующий ФР β (TGF β). Высвобождение этих ФР инициируется активацией тромбоцитов, которые в свою очередь активизируются различными веществами-стимуляторами, такими как тромбин, хлорид кальция или коллаген. ФР играют ключевую роль в заживлении ран и регенеративных процессах, таких как хемотаксис, пролиферация, дифференцировка и ангиогенез [4, 5].

Эти ФР в БТП присутствуют в увеличенном количестве. Кроме того, там также присутствуют и другие вещества (фибронектин, витронектин, сфингозин, 1-фосфат и др.), которые играют важную роль в заживлении ран [6].

Недавно была распознана морфологическая и молекулярная конфигурация БТП: это сеть фибрина вокруг тромбоцитов, которая поддерживает регенеративный матрикс [7, 8]. Поскольку БТП содержит ФР она способна стимулировать ангиогенез и увеличивать дифференцировку фибробластов, ускоряя ранозаживление и уменьшая риск образования рубца [9, 10]. ФР тромбоцитов и эпидермальный ФР (EGF) — главные факторы, влияющие на миграцию фибробластов, пролиферацию и синтез коллагена. По данным литературы [11], повышенная концентрация этих факторов ускоряет заживление раны в 2—3 раза.

Итак, концентрат тромбоцитов стал популярен, поскольку он стимулирует регенерацию тканей. Первые публикации по использованию аутологичной БТП появились в конце 1990-х годов в области лицевой хирургии. Затем она стала популярна и в других областях. Протоколы изготовления разнятся так же, как и содержащиеся в ней белки.

Аутологичная БТП, или аутологичная плазма, богатая ФР, по сути, — это повышенная в несколько раз концентрация аутологичных тромбоцитов, взвешенных в небольшом количестве собственной плазмы, после центрифугирования. В соответствии с гематологическими критериями БТП — это плазма, содержащая более 300 — 350 тыс./мкл тромбоцитов и не содержащая лейкоцитов [11]. Следует оговориться, что, несмотря на мнение некоторых авторов, которые полагают, что чем больше концентрация тромбоцитов в плазме, тем выше эффективность, оптимальная

концентрация тромбоцитов, дающая максимальный клинический эффект, равна 1 млн тромбоцитов в 1 мкл, т.е. всего в 2—3 раза выше нормы [12].

В литературе [13—15] протоколы изготовления аутологичной БТП разнятся. В наиболее общем виде способ получения можно описать следующим образом: венозную кровь пациента собирают натошак, добавляют антикоагулянт. Лучше всего в качестве антикоагулянта использовать цитрат натрия, так как другие антикоагулянты приводят к изменению морфологии тромбоцитов — они слипаются и становятся сферическими вместо дискоидных. Затем кровь центрифугируют при разной скорости до тех пор, пока она не разделится на три слоя — бедная тромбоцитами плазма (platelet poor plasma — PPP), богатая тромбоцитами плазма (platelet rich plasma — PRP) и красные кровяные клетки. Обычно проводят два вращения. Первое вращение («тяжелое») отделяет PPP от эритроцитов и PRP, второе («мягкое») — эритроциты от PRP. Материал с наибольшей плотностью (PRP) находится на дне пробирки.

Однако существует методика изготовления аутологичной БТП с использованием однократного медленного центрифугирования, что позволяет тромбоцитам оставаться взвешенными в плазме, а лейкоцитам и эритроцитам опускаться на дно пробирки, а быстрое центрифугирование, приводит к механической травматизации тромбоцитов и подъему температуры плазмы, что, в свою очередь вызывает изменения в микроструктуре клеток и частичную активацию ФР, в результате часть из них теряется [16].

Итак, тромбоциты концентрируются в плазме над эритроцитами. Лейкоциты располагаются в виде тонкой прослойки над эритроцитами. Концентрация тромбоцитов в плазме превышает обычную в 3 раза.

Непосредственно перед применением добавляют агонист тромбоцитов (бычий тромбин или 10% хлорид кальция), для того чтобы активизировать процесс свертывания, в результате которого образуется тромбоцитарный гель. На весь процесс изготовления уходит 12 мин. Образуется концентрат тромбоцитов, в 3—5 раз превышающий концентрацию тромбоцитов в обычной плазме [17, 18].

Секреция ФР начинается сразу после активации. Чаще всего в качестве активатора используют кальций (на 1 мл БТП 50 мкл кальция глюконата) — он индуцирует экзоцитоз гранул.

Кальций участвует в различных стадиях каскада свертывания крови. На последней стадии активированный Ха/Va-комплекс трансформирует протромбин в тромбин. Тромбин является инициатором формирования сгустка, он ответствен за синтез сетки фибрина, содержащей участки с тромбоцитами [5, 19].

Итак, когда тромбоциты активируются, каскад сигналов ведет к реорганизации скелета тромбоцитов, централизации секретируемых ими гранул и экзоцитозу маленьких молекул и протеинов из трех типов гранул: плотных гпанул, α -гранул и лизосом. Плотные гранулы содержат маленькие молекулы как АДФ и серотонин, лизосомы содержат деградировавшие энзимы, α -гранулы, различные протеины. Когда для активации используют кальций, секреция

ФР из α -гранул медленная. Для того чтобы оптимизировать процесс секреции, рассчитали оптимальную концентрацию кальция [20, 21].

Если концентрация кальция повышена, то так же, как и при ее снижении, происходит снижение активности экзоцитоза, что возможно, связано с активацией протеаз, содержащихся в тромбоцитах [22].

Когда нужна немедленная активация процесса свертывания (в течение 1—2 мин), используют эндогенный тромбин. Активация с использованием кальция более медленная. Через 1 ч после активации секретируется около 90—95% ФР, поэтому плазма не должна быть активирована до того, как она будет использована. Если же плазма активирована тромбином, то она должна быть использована немедленно, кальцием — в течение 10—15 мин [4, 23].

Кроме того, использование бычьего тромбина в некоторых случаях может вызвать нежелательные эффекты, такие как анафилактический шок, коагулопатии вследствие продукции антитромбоцитарных антител.

Итак, после центрифугирования плазму отделяют от эритроцитов, между ними находится прослойка лейкоцитов. Саму плазму можно разделить на три части в зависимости от количества тромбоцитов [23, 24]. В первой фракции, которая занимает половину плазмы, содержание тромбоцитов равно таковому в периферической крови. Во второй фракции (примерно верхняя часть оставшейся плазмы) концентрация тромбоцитов больше, чем в плазме крови. Эту плазму мы использовали для изготовления фибринной пленки, которую затем накладывали непосредственно на рану. Следует учитывать, однако, что чем выше концентрация тромбоцитов, тем менее стабильна фибринная пленка [12]. В третьей фракции (нижняя часть оставшейся плазмы) концентрация тромбоцитов больше в 2—3 раза, чем в периферической крови. Это самая богатая тромбоцитами плазма.

Как было сказано выше, помимо аутологичной БТП, существует и гетерологичная БТП, т.е. плазма, взятая не из крови самого пациента, как в случае с аутологичной БТП, а чужеродная [25, 26].

В настоящее время фирма “OMJ Pharmaceuticals Inc.” (США), синтезировала и производит гетерологичный ФР, который содержит изготовленный с помощью ДНК-технологии внедрения гена β -цепи БТП в клетку плесени *Saccharomyces cerevisiae* бекаплермин — рекомбинантный человеческий тромбоцитарный ФР. Показания для его применения такие же, как и у аутологичной БТП — трофические язвы, диабетическая нейропатия, кроме того его применяют в составе комплексной терапии при первичной хирургической обработке, разгрузке пораженной конечности, борьбе с инфекцией. По данным зарубежных авторов [27], применение бекаплермина позволило снизить количество ампутаций на 9%. Несмотря на то что стоимость бекаплермина равна 1262\$, суммарная стоимость лечения длительно незаживающих ран кожи при применении только традиционной терапии составляет 12 078\$, включение в комплекс терапевтических мероприятий бекаплермина позволяет снизить стоимость лечения до 11 708\$, что свидетельствует о фармакоэкономической эффективности его приме-

нения [27—29]. Однако бекаплермин имеет и существенные недостатки по сравнению с аутологичной БТП, а именно возможность развития перекрестных иммунных реакций и аллергий [30]. Более того, по данным FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами), использование бекаплермина — рекомбинантного человеческого тромбоцитарного ФР повышает риск развития злокачественных новообразований.

Итак, аутологичную БТП уже в течение 20 лет с успехом используют для лечения хронических и острых ран кожи за рубежом [31]. Результаты анализа данных зарубежной литературы, посвященной применению аутологичной БТП при хронических и острых ранах, позволяют сделать вывод о том, что при использовании БТП достоверно быстрее наступает полная эпителизация раны, чем при использовании традиционных методов лечения [27]. Также отмечены и более быстрая частичная эпителизация и сокращение площади раны при использовании БТП [31, 32]. Кроме того, БТП стимулирует заживление даже застарелых ран [33].

По мнению многих авторов, БТП является методом выбора при местном лечении ран [34], поскольку кроме всего прочего применение данной методики экономически эффективно [35]. К примеру, результаты недавнего исследования показали, что применение фибриновой пленки из аутоплазмы оказалось за 5-летний период наиболее экономически выгодным по сравнению с другими методами лечения диабетических язв стопы [36]. С клинической точки зрения уменьшение осложнений и затрат на лечение влияет на здоровье пациента, финансы и качество жизни. Для пациента достижение излечения на 25—50% быстрее, чем в контроле, уменьшает расходы на длительное и проблемное лечение, что хорошо как для пациента, так для плательщика [37].

Также изучено влияние БТП на инфицирование и экссудацию, так как эти факторы тормозят излечение. При использовании БТП потребовалось достоверно меньшее количество дренажей, что предполагает более низкий уровень инфицирования [38]. Боль — симптом, который всегда сопровождает рану, однако он субъективен, что затрудняет оценку влияния БТП на боль. В одних исследованиях показано, что нет значительной разницы в болевых ощущениях при различном лечении, в других — что использование БТП уменьшает боль [39—41]. При исследовании количества использованных внутривенных наркотических препаратов для улучшения качества жизни установили, что при использовании БТП их требуется меньше, что говорит об уменьшении боли [42, 43]. Боль, как известно, также может затруднять излечение и влиять на качество жизни [44]. Все это, конечно, говорит в пользу применения аутологичной БТП.

Таким образом, как было сказано выше, аутологичный гель БТП (PRP-гель) содержит цитокины, ФР, хемокины и фибрин, полученные из крови пациента, механизм действия препарата заключается в молекулярной и клеточной индукции нормального процесса ранозаживления. В России аутологичную БТП традиционно используют в стоматологии в сочетании с

различными костно-пластическими материалами с целью стимуляции регенерации костной ткани альвеолярного отростка, а также в косметологии для лечения выпадения волос, в том числе андрогенной алопеции, угревой сыпи и с целью омоложения [45]. Однако в доступной литературе представлено небольшое количество работ, посвященных изучению терапевтической эффективности применения аутологичной БТП при лечении длительно незаживающих ран и язв кожи различной этиологии, представляющих серьезную медико-социальную проблему. Схемы выполненных исследований, группы пациентов, оценка клинической эффективности, методики применения, аппараты для изготовления аутологичной БТП во многом различаются, что объясняет отсутствие стандартизованных способов получения и методов применения аутологичной БТП [46, 47].

Изучение терапевтической эффективности применения аутологичной БТП в лечении длительно незаживающих ран и язв кожи различной этиологии, разработка показаний и выбор оптимального способа использования, совместимость с другими терапевтическими средствами, нежелательные эффекты являются весьма актуальными для практического здравоохранения, так как позволяют повысить эффективность лечения, снизить риск инвалидизации и повысить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмеров Р.Р., Зарудий П.Ф. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы для лечения фотодерматоза. Регенеративная хирургия. 2005; 3: 2—5.
2. Anitua E, Sánchez M, Prado R, Orive G. Plasma rich in growth factors: the pioneering autologous technology for tissue regeneration. J. Biomed. Mater. Res. A. 2011; 97(4): 536. doi: 10.1002/jbm.a.33053.
3. Soomekh D.J. Current concepts for the use of platelet-rich plasma in the foot and ankle. Clin. Podiatr. Med. Surg. 2011; 28(1): 155—70.
4. Bennett N.T., Schultz G.S. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. Am. J. Surg. 1993; 166(1): 74—81.
5. Frykberg R.G., Driver V.R., Carman D., Lucero B., Borris-Hale C., Fylling C.P. et al. Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series. Ostomy Wound Manage. 2010; 56(6): 36—44.
6. Sánchez A.R., Eckert S.E., Sheridan P.J., Weaver A.L. Influence of platelet-rich plasma added to xenogeneic bone grafts on bone mineral density associated with dental implants. Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. 2005; 20(4): 526—32.
7. El-Sharkawy H., Kantarci A., Deady J., Hasturk H., Liu H., Alshahat M., Van Dyke T.E. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. J. Periodontol. 2007; 78(4): 661—9.
8. Fernández-Barbero J.E., Galindo-Moreno P., Avila-Ortiz G., Caba O., Sánchez-Fernández E., Wang H.L. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel. Clin. Oral Implants Res. 2006; 17(6): 687—93.
9. Petrungaro P.S. Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. Compend. Contin. Educ. Dent. 2001; 22(9): 729—32.
10. Yoo J., Roth K., Hughes B., Fung K., Franklin J., Lampe H., Pietrzak W.S. Evaluation of postoperative drainage with application of platelet-rich and platelet-poor plasma following hemithyroidectomy: a randomized controlled clinical trial. Head Neck. 2008; 30(12): 1552—8.

11. Sánchez M., Anitua E., Andia I. Poor standardization in platelet-rich therapies hampers advancement. *Arthroscopy*. 2010; 26(6): 725—6.
12. Anitua E., Sánchez M., Zalduendo M.M., de la Fuente M., Prado R., Orive G., Andia I. Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif*. 2009; 42(2): 162—70.
13. Martínez-Zapata M.J., Martí-Carvajal A., Solà I., Bolibar I., Angel Expósito J., Rodríguez L., García J. Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review. *Transfusion*. 2009; 49(1): 44—56.
14. Senet P., Bon F.X., Benbunan M., Bussel A., Traineau R., Calvo F., et al. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. *J. Vasc. Surg.* 2003; 38(6): 1342—8.
15. Stammers A.H., Trowbridge C.C., Marko M., Woods E.L., Brindisi N., Pezzuto J., et al. Autologous platelet gel: fad or savoir? Do we really know? *J. Extra Corpor. Technol.* 2009; 41(4): P25—30.
16. Sánchez M., Azofra J., Anitua E., Andia I., Padilla S., Santesteban J., Mujika I. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35(10): 1648—52.
17. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M., Schimmele S.R., Strauss J.E., Georgeff K.R. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral. Surg. Oral. Med Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 1998; 85(6): 638—46.
18. Whitlow J., Shackelford A., Sievert A., Sistino J. Barriers to the acceptance and use of autologous platelet gel. *Perfusion*. 2008; 23(5): 283—9.
19. Whitman D.H., Berry R.L., Green D.M. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1997; 55(11): 1294—9.
20. Smith S.E., Roukis T.S. Bone and wound healing augmentation with platelet-rich plasma. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 2009; 26(4): 559—88.
21. Weibrich G., Kleis W.K., Kunz-Kostomanolakis M., 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; 16(5): 693—9.
22. Lemons P.P., Chen D., Whiteheart S.W. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: requirements for alpha-granule release. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 267(3): 875—80.
23. Yol S., Tekin A., Yilmaz H., Küçükkartallar T., Esen H., Caglayan O., Tatkan Y. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. *J. Surg. Res.* 2008; 146(2): 190—4.
24. Marx R.E. Bone and bone graft healing. *Oral. Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2007; 19(4): 455—66.
25. Scevola S., Nicoletti G., Brenta F., Isernia P., Maestri M., Faga A. Allogenic platelet gel in the treatment of pressure sores: a pilot study. *Int. Wound J.* 2010; 7(3): 184—90.
26. van der Hagen S.J., Baeten C.G., Soeters P.B., van Gemert W.G. Autologous platelet-derived growth factors (platelet-rich plasma) as an adjunct to mucosal advancement flap in high cryptoglandular perianal fistulae: a pilot study. *Colorectal Dis.* 2011; 13(2): 215—8.
27. Persson U., Willis M., Odegaard K., Apelqvist J. The cost-effectiveness of treating diabetic lower extremity ulcers with becaplermin (Regranex): a core model with an application using Swedish cost data. *Value Health.* 2000; 3(Suppl. 1): 39—46.
28. Villela D.L., Santos V.L. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth Factors.* 2010; 28(2): 111—6.
29. Villela D.L., Santos V.L. Topical therapy of chronic leg ulcers with platelet-rich plasma: a systematic review of the literature. Paper presented at: WOCN 2010 Conference of the Wound Ostomy Continence Nurse Society. June 12—16, 2010; St. Louis, MO, USA.
30. Senet P., Bon F.X., Benbunan M., Bussel A., Traineau R., Calvo F., et al. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. *Vasc Surg.* 2003; 38(6): 1342—8.
31. Hom D.B., Linzie B.M., Huang T.C. The healing effects of autologous platelet gel on acute human skin wounds. *Arch Facial Plast Surg.* 2007; 9(3): 174—83.
32. Trowbridge C.C., Stammers A.H., Woods E., Yen B.R., Klayman M., Gilbert C. Use of platelet gel and its effects on infection in cardiac surgery. *J. Extra Corpor. Technol.* 2005; 37(4): 381—6.
33. Gardner M.J., Demetrakopoulos D., Klepchick P.R., Moorar P.A. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty. An analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int. Orthop.* 2007; 31(3): 309—13.
34. Saap L.J., Donohue K., Falanga V. Clinical classification of bioengineered skin use and its correlation with healing of diabetic and venous ulcers. *Dermatol. Surg.* 2004; 30(8): 1095—100.
35. Everts P.A., Devilee R.J., Brown Mahoney C., Eeftinck-Schattenkerk M., Box H.A., Knape J.T., van Zundert A. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50(5): 593—9.
36. Dougherty E.J. An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. *Adv. Skin Wound Care.* 2008; 21(12): 568—75.
37. Akingboye A.A., Giddins S., Gamston P., Tucker A., Navsaria H., Kyriakides C. Application of autologous derived-platelet rich plasma gel in the treatment of chronic wound ulcer: diabetic foot ulcer. *J. Extra Corpor. Technol.* 2010; 42(1): 20—9.
38. Robson M.C., Phillips L.G., Lawrence W.T., Bishop J.B., Youngerman J.S., Hayward P.G., et al. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Ann Surg.* 1992; 216(4): 401—6.
39. Kazakos K., Lyras D.N., Verettas D., Tilkeridis K., Tryfonidis M. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds. *Injury.* 2009; 40(8): 801—5.
40. Khalafi R.S., Bradford D.W., Wilson M.G. Topical application of autologous blood products during surgical closure following a coronary artery bypass graft. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* 2008; 34(2): 360—4.
41. Steenvoorde P., van Doorn L.P., Naves C., Oskam J. Use of autologous platelet-rich fibrin on hard-to-heal wounds. *J. Wound Care.* 2008; 17(2): 60—3.
42. Saratzis N., Saratzis A., Melas N., Kiskinis D.J. Non-activated autologous platelet-rich plasma for the prevention of inguinal wound-related complications after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Extra Corpor. Technol.* 2008; 40(1): 52—6.
43. Spyridakis M., Christodoulidis G., Chatzitheofilou C., Symeonidis D., Tepetes K. The role of the platelet-rich plasma in accelerating the wound-healing process and recovery in patients being operated for pilonidal sinus disease: preliminary results. *World J. Surg.* 2009; 33(8): 1764—9.
44. Липницкий Е.М. Лечение трофических язв нижних конечностей. М.: Медицина. 2001: 5—7.
45. Krull E.A. Chronic cutaneous ulcerations and impaired healing in human skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985; 12(2, Pt 2): 394—401.
46. Sánchez M., Anitua E., Orive G., Mujika I., Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med.* 2009; 39(5): 345—54.
47. Schade V.L., Roukis T.S. Use of platelet-rich plasma with split-thickness skin grafts in the high-risk patient. *Foot Ankle Spec.* 2008; 1(3): 155—9.