Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова
2022, №4 с. 48-53
https://doi.org/10.17116/hirurgia202204148

Pirogov Journal of Surgery
2022, No. 4, pp. 48-53
https://doi.org/10.17116/hirurgia202204148

Комплексное лечение трофических язв нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа

© А.Я. КОРОВИН, К.И. ПОПАНДОПУЛО, С.Б. БАЗЛОВ, Д.В. ТУРКИН

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности метода стимуляции репаративных процессов в лечении трофических язв нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Материал и методы. Изучены результаты лечения 94 пациентов с трофическими язвами нижних конечностей на фоне сахарного диабета 2-го типа, из них 65 (69,1%) мужчин и 29 (30,9%) женщин. Средний возраст пациентов составил 67,8±8,6 года. В основную группу вошли 50 (53,2%) больных, которым в комплексе лечения применен предлагаемый способ. В группе сравнения (44/46,8%) проводили стандартное лечение с гидроколлоидными повязками. Эффективность комплексного воздействия определяли через каждые 5 сут лечения на основании динамики объема раны и цитологических исследований раневых мазков-отпечатков. Комплексное воздействие на трофическую язву с целью стимуляции репаративных процессов начинали после купирования явлений воспаления в мягких тканях.

Результаты. У пациентов с нейротрофическими язвами на 10-е сутки лечения выявлено статистически достоверное уменьшение объема раны — в среднем на 29,9%. Положительная динамика макроскопических показателей сопровождалась снижением числа нейтрофильных лейкоцитов до 40—50% при увеличении количества полибластов гистиоцитов и эндотелиальных клеток. Только у 3 (60%) пациентов с ишемическими трофическими язвами лишь на 15—20-е сутки лечения удалось получить статистически значимые изменения размеров и объема язвенного дефекта. Общая эффективность предлагаемого комбинированного способа составила 96% при средних сроках лечения 37,1±5,9 дня. В контрольной группе пациентов общая эффективность проводимого лечения составила 70,5% при сроках лечения 45,9±6,1 дня.

Заключение. Применение нового способа позволило улучшить результаты лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей на фоне сахарного диабета 2-го типа. Лучшие результаты получены при лечении нейротрофических язв стопы. При лечении ишемических язв предложенные технологии следует совмещать с мероприятиями, направленными на улучшение магистрального кровотока и микроциркуляции в пораженных конечностях. Способ не требует госпитализации пациента, что уменьшает расходы на лечение

Ключевые слова: *сахарный диабет, трофические язвы нижних конечностей, аутоплазма, обогащенная тромбоцитами.*

Информация об авторах:

Коровин А.Я. — e-mail: kuman52@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7986-4455
Попандопуло К.И. — https://orcid.org/0000-0002-8668-7442
Базлов С.Б. — e-mail: serb64@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-0610-3516
Туркин Д.В. — https://orcid.org/0000-0002-8454-2346
Автор, ответственный за переписку: Базлов С.Б. — serb64@yandex.ru

Как цитировать:

Коровин А.Я., Попандопуло К.И., Базлов С.Б., Туркин Д.В. Комплексное лечение трофических язв нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022;4:48–53. https://doi.org/10.17116/hirurgia202204148

Complex treatment of lower limb ulcers in patients with diabetes mellitus type 2

© A.YA. KOROVIN, K.I. POPANDOPULO, S.B. BAZLOV, D.V. TURKIN

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract

Objective. To estimate the efficiency of stimulation of reparative processes in patients with diabetes mellitus type 2 and trophic ulcers of the lower limbs.

Material and methods. There were 94 patients with diabetes mellitus type 2 complicated by trophic ulcers of the lower limbs. Mean age of patients was 67.8±8.6 years. The main group consisted of 50 (53.2%) patients who underwent stimulation of reparative processes, control group — 44 (46.8%) patients with standard treatment and hydrocolloid dressings. Efficiency of treatment was analyzed every 5 days considering wound healing and cytological data.

Results. We found significant reduction of neurotrophic ulcer volume by 29.9% after 10 days. Positive macroscopic data were accompanied by reduction of white blood cells count up to 40-50% and increase in the number of histiocytes and endothelial cells. Among patients with ischemic ulcers, we obtained significant reduction of ulcerative defect only after 15-20 days in 3 (60%) cases. Overall efficiency of original management way 96%, mean duration of treatment — 37.1±5.9 days. In the control group, overall efficiency of treatment was 70.5%, duration of treatment — 45.9±6.1 days.

Conclusion. The original method was valuable to improve the outcomes in patients with diabetes mellitus type 2 and trophic ulcers of the lower limbs. The best results were obtained for neurotrophic ulcers. In case of ischemic ulcers, these technologies should be combined with measures on improvement of pulsatile blood flow and microcirculation. This method does not require hospitalization and reduces treatment cost.

Keywords: *diabetes mellitus, lower limb ulcers, platelet rich plasma.*

Information about the authors:

Korovin A.Ya. — e-mail: kuman52@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7986-4455
Popandopulo K.I. — https://orcid.org/0000-0002-8668-7442
Bazlov S.B. — e-mail: serb64@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-0610-3516
Turkin D.V. — https://orcid.org/0000-0002-8454-2346
Corresponding author: Bazlov S.B. — serb64@yandex.ru

To cite this article:

Korovin AYa, Popandopulo KI, Bazlov SB, Turkin DV. Complex treatment of lower limb ulcers in patients with diabetes mellitus type 2. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2022;4:48–53. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia202204148

Трофические язвы осложняют течение синдрома диабетической стопы в 10% случаев [1], часто являются причиной для выполнения высокой ампутации конечности, а лечение их связано со значительными трудностями в связи с разнообразием патогенетических факторов возникновения и развития [2]. Разработка новых, высокотехнологичных способов воздействия на репаративные процессы у пациентов с диабетическими язвами нижних конечностей остается актуальной задачей хирургии [3]. В результате развития регенеративной медицины и клеточных технологий в различных областях активно применяют аутоплазму, обогащенную активированными тромбоцитами (Platelet Rich Plate — PRP) [4—6]. Считается, что выделяемые активированными тромбоцитами факторы роста (ангиогенный, инсулиноподобный, фактор роста фибробластов и др.) стимулируют репаративные процессы и улучшают состояние микроциркуляции в месте введения. В то же время с точки зрения доказательной медицины доказательность эффекта применения клеточных технологий находится на уровне IIa—IIb в связи с недостаточным количеством рандомизированных и контролируемых исследований, проводимых по принципам GCP (Good Clinical Practice) [7]. При участии сотрудников клиники разработан способ консервативного лечения трофических язв мягких тканей (патент РФ от 10.08.16 №2593582) [8], включающий применение PRP в комплексе воздействия на язвенный дефект.

Цель исследования — оценка эффективности метода лечении трофических язв нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Материал и методы

В рамках исследования изучены результаты лечения 94 пациентов с трофическими язвами нижних конечностей на фоне сахарного диабета 2-го типа, из них 65 (69,1%) мужчин и 29 (30,9%) женщин. Средний возраст пациентов составил 67,8±8,6 года. В основную группу вошли 50 (53,2%) больных, которым в комплексе лечения применен предлагаемый способ, суть которого в следующем. После забора у пациента необходимого объема крови ее центрифугировали в течение 5 мин в вакуумной пробирке в смеси с 3,8% цитратом натрия на безвибрационной центрифуге EBA 20 (Германия) со скоростью 3200 об/мин. После этого к полученной плазме добавляли 10% раствор хлорида кальция и помещали в термостат на 20 мин при 40°С. В результате формировалась стабилизированная биологическая пленка из активированных тромбоцитов плазмы. Полученную пленку использовали совместно с пептидной повязкой G-DERM. Перед аппликацией на трофическую язву повязки с полученной биопленкой проводили сеанс ударно-волновой терапии (УВТ) на мягкие ткани в радиусе 10 см вокруг язвы (сила удара 0,1 мДж/1 мм^2, 500±350 ударов на 1 см^2). Комплексное воздействие на трофическую язву осуществляли с частотой 1 раз в 5 дней. В группе сравнения (44/46,8%) перевязки выполняли только с пептидной повязкой G-DERM. С целью определения наличия и степени выраженности ишемии нижних конечностей у всех пациентов обеих групп проводили стандартное обследование сосудов в виде УЗДГ с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и динамики транскутанного напряжения кислорода ($TcPO_2$) с помощью аппарата Radiometer (Дания).

Эффективность комплексного воздействия оценивали через каждые 5 сут лечения на основании динамики объема раны. При язвах округлой формы ее объем определяли как объем цилиндра. При наличии дефектов неправильной формы применяли следующую формулу:

$$V=S\times D\times 0{,}327,$$

где $S=0{,}785\times L\times W$; L — длина, W — ширина, D — глубина раны.

Кроме того, для оценки течения раневого процесса проводили цитологические исследования раневых мазков-отпечатков, которые получали во время перевязок.

Таблица 1. **Характеристика размеров трофических язв**
Table 1. **Trophic ulcer dimensions in both groups**

Показатель	Основная группа (n=50)		Контрольная группа (n=44)	
	нейропатическая язва (n=33)	ишемическая язва (n=17)	нейропатическая язва (n=29)	ишемическая язва (n=15)
Ширина раны, см	3,1±0,4	6,7± 0,5	3,0±0,2	11,4±1,2
Длина раны, см	3,1±0,4	10,4±1,7	3,0±0,2	7,9±0,7
Глубина раны, см	2,8±0,2	0,3—1,9	3,1±0,4	0,2—1,8
Площадь раны, см^2	9,7±0,5	54,7±6,6	7,1±0,7	70,7±7,8
Объем раны, см^3	21,1±2,5	34±4,3	21,2±3,1	41,6±5,1

Все данные представлены в виде $M\pm m$. Использовали методы непараметрической статистики с применением программы Statistica 10. Для сравнения абсолютных показателей двух групп прибегали к U-test Mann—Whitney. Для повторных измерений использовали критерий Уилкоксона. Для выявления различий в частоте качественных признаков в двух независимых группах применяли двусторонний точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Для обеспечения репрезентативности выборки при проведении цитологических исследований применяли случайный отбор полей зрения с помощью таблицы случайных чисел.

Результаты

У всех больных обеих групп диагностирована трофическая язва стопы или нижней трети голени как осложнение сахарного диабета 2-го типа и синдрома диабетической стопы. Все язвенные дефекты классифицированы по Вагнеру как II степень. Нейропатическая язва выявлена у 33 (66%) больных основной и у 29 (65,9%) больных контрольной группы. Ишемическая язва как осложнение диабетической микроангиопатии, макроангиопатии отмечена в 17 (34%) случаях в основной группе и в 15 (35,1%) случаях в контрольной группе. Нейропатические язвы, как правило, имели округлую форму и довольно большую глубину дефекта. Нейроишемические язвы чаще всего были неправильной формы, а глубина их значительно варьировала в различных отделах язвенного дефекта **(табл. 1)**.

У всех больных при поступлении отмечены признаки активного гнойно-некротического процесса в язве и окружающих ее мягких тканях. Исходный раневой мазок-отпечаток отражал некротический или дегенеративно-воспалительный тип реакции, характеризовался полной клеточной ареактивностью, наличием большого количества детрита и числа нейтрофилов в состоянии деструкции или цитолиза. Обильная микрофлора находилась внеклеточно.

Комплексное воздействие на трофическую язву с целью стимуляции репаративных процессов во всех случаях в основной и контрольной группах начинали после купирования явлений гнойно-некротического процесса в самом язвенном дефекте и перифокального воспаления в мягких тканях, окружающих язву.

Критерием для начала лечения служила смена типа раневого мазка-отпечатка с дегенеративного или воспалительного на регенеративно-воспалительный. Для него характерно уменьшение количества нейтрофилов до 60—70% и увеличение числа сохранных форм. Большинство нейтрофильных лейкоцитов находилось в состоянии активного фагоцитоза. Остальные 30—40% составляли тканевые недифференцированные полибласты, фибробласты, лимфоциты, гистиоциты, макрофаги. Повышение количества макрофагов до 10—15% позволяло определять начало фазы очищения раны. Микрофлора наблюдалась в небольшом количестве, в большей степени внутриклеточно.

На 5-е сутки после начала лечения статистически достоверных изменений в размерах язвенного дефекта ни в основной, ни в контрольной группе больных не отмечено. Клеточный состав раневого мазка продолжал соответствовать регенеративному типу цитограммы. Через 10 сут после начала лечения в основной группе больных отмечена положительная динамика, связанная с изменением размеров язвенного дефекта, особенно у пациентов с нейротрофическими язвами нижних конечностей **(табл. 2)**. У этих больных выявлено статистически достоверное уменьшение объема раны — в среднем на 29,9%.

При этом площадь раны также уменьшалась, но статистически недостоверно. Характерно, что уменьшение объема раны в процессе лечения как в основной, так и в контрольной группе происходило за счет уменьшения глубины язвенного дефекта из-за роста грануляционной ткани в глубине и на краях раны. Скорость уменьшения диаметра язвы, которая определяется скоростью эпителизации, на всем протяжении лечения в обеих группах составила примерно 1—2 мм за 5 дней. На 15-е сутки лечения в основной группе пациентов с нейротрофическими язвами стоп отмечено значительное уменьшение глубины и площади язвенного дефекта — в среднем на 46,4% и 62,6% соответственно. Положительная динамика макроскопических показателей сопровождалась и изменениями в клеточном составе раневых мазков-отпечатков. Количество нейтрофильных лейкоцитов снизилось до 40—50%

Таблица 2. **Динамика размеров язвенных дефектов у пациентов с нейротрофическими язвами в группах наблюдения**
Table 2. **Changes in neurotrophic ulcer dimensions in both groups**

Группа больных	Показатель	Сутки лечения			
		1-е	10-е	15-е	20-е
Основная	Глубина раны, см	2,8±0,2	2,4±0,1	1,5±0,6*	0,7±0,1**
	Площадь раны, см^2	7,5±0,5	6,2±0,4	5,3±0,9*	4,2±0,4*
	Объем раны, см^3	21,1±2,5	14,8±0,3*	7,9±0,8**	2,9±0,5**
Контрольная	Глубина раны, см	3,1±0,4	2,9±0,2	2,7±0,5	2,2±0,3
	Площадь раны, см^2	7,1±1,7	7,1±1,2	6,2±1,1	4,9±0,7*
	Объем раны, см^3	21,2±2,6	20,1±1,6	16,7±1,9	10,7±2,3**

Примечание. * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с исходными показателями; ** — различия достоверны по сравнению с исходными и предыдущими показателями.

Таблица 3. **Динамика размеров язвенных дефектов у пациентов с ишемическими язвами в группах наблюдения**
Table 3. **Changes in ischemic ulcer dimensions in both groups**

Группа больных	Степень ишемии	Показатель	Сутки лечения			
			1-е	10-е	20-е	30-е
Основная	II	Площадь раны, см^2	50,4±4,2	50,2±3,7	34,1±3,2**	16,5±1,7**
		Объем раны, см^3	26,7±3,3	24,6±2,2	13,4±2,7**	5,4±1,2**
	III	Площадь раны, см^2	58,1±5,6	56,9±4,5	42,2±4,8	19,4±2,3**
		Объем раны, см^3	28,4±4,5	27,9±3,1	16,6±2,4	6,3±1,4**
Контрольная	II	Площадь раны, см^2	66,7±5,8	63,7±6,2	59,5±5,3	36,6±4,8**
		Объем раны, см^3	32,7±4,2	31,2±4,4	27,3±3,7	12,0±2,2**
	III	Площадь раны, см^2	74,8±3,3	70,9±5,8	61,3±6,1	46,1±5,1**
		Объем раны, см^3	36,7±4,1	34,8±3,5	28.1±2,6	15,1±2,4**

Примечание. * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с исходными показателями; ** — различия достоверны по сравнению с исходными и предыдущими показателями.

при наличии выраженной макрофагально-фибробластической реакции, большого числа гистиоцитов и эндотелиальных клеток. Кроме того, в большом количестве определялись полибласты и многоядерные клетки.

В контрольной группе пациентов также наблюдалось уменьшение размеров и объема язвенного дефекта мягких тканей, однако эти изменения носили статистически недостоверный характер до 20-го дня лечения. Положительная динамика выявлена и при изучении раневых мазков-отпечатков, но появление фибробластов и эндотелиальных клеток отмечено только на 15-е сутки лечения, что свидетельствует о задержке процессов регенерации по сравнению с основной группой больных. Случаев неэффективного применения предлагаемого комплекса лечебных мероприятий у пациентов с нейротрофическими язвами не выявлено. Средние сроки лечения составили 33,3±2,6 дня. За эти сроки удалось добиться полной эпителизации язвенного дефекта у 18 (54,5%) из 33 пациентов. В остальных 15 (45,5%) случаях площадь и объем язвы были уменьшены более чем на 70%.

В контрольной группе больных лечение признано эффективным у 22 (75,9%) пациентов при среднем сроке лечения 40,3±4,4 дня.

У всех пациентов с ишемическими трофическими язвами, возникшими на фоне синдрома нейроишемической диабетической стопы, выявлена II—III степень ишемии по Фонтейну—Покровскому.

Ишемические язвы локализовывались, как правило, по передненаружной поверхности голени, в нижней ее трети, в области лодыжек и тыльной поверхности стопы, имели неправильную форму. Они занимали большую площадь, чем нейропатические язвы, но при этом были более поверхностными, а глубина их значительно варьировала в разных участках язвенного дефекта. При ишемических язвах было гораздо труднее купировать воспалительные изменения в окружающих мягких тканях и перевести раневой процесс в регенеративную стадию в связи со слабой эффективностью системной антибактериальной терапии при нарушениях магистрального кровотока и микроциркуляции в нижних конечностях.

Установлено, что скорость репаративных процессов зависит от степени выраженности ишемии конечностей. Так, в основной группе лишь у 3 (60%) пациентов с ишемическими трофическими язвами на фоне II степени ишемии (5 больных, 15,8%) только на 15—20-е сутки лечения удалось получить статистически значимые изменения размеров и объема язвенного дефекта **(табл. 3)**.

При III степени ишемии значимого уменьшения площади и объема язвенного дефекта добились на 20-е сутки лечения у 7 (58,3%) из 12 пациентов основной группы и у 3 (33,3%) из 9 пациентов контрольной группы.

Лечение признано эффективным в 15 (88,2%) случаях ишемической язвы в основной группе и в 9 (60%) случаях в контрольной группе. Средние сроки лечения составили: в основной группе — 44,5±7,5 дня, в контрольной группе —56,7±6,8 дня. Выраженная макрофагально-фибробластическая реакция в раневом мазке-отпечатке зарегистрирована в среднем на 20-е сутки лечения в основной группе и на 30-е сутки лечения в контрольной группе.

Общая эффективность предлагаемого комбинированного способа стимуляции репаративных процессов у больных трофическими язвами на фоне сахарного диабета 2-го типа составила 96% при средних сроках лечения 37,1±5,9 дня. При этом в большинстве случаев удалось добиться полной эпителизации язвенного дефекта. В контрольной группе пациентов общая эффективность проводимого лечения составила 70,5% при средних сроках лечения 45,9±6,1 дня.

Обсуждение

Консервативное лечение трофических язв нижних конечностей на фоне сахарного диабета 2-го типа представляет собой трудный процесс, требующий мультидисциплинарного подхода и комплексного воздействия на многочисленные патогенетические факторы возникновения и развития трофических нарушений, которое включает в себя и стимуляцию репаративных процессов в области поражения [1—3].

В последние годы для стимуляции репаративных процессов при лечении диабетических язв стопы все чаще применяется PRP [9, 10]. Большинство систематических обзоров посвящены оценке результатов применения PRP по сравнению со стандартными методами. Все авторы подтверждают сокращение сроков регенерации и эпителизации язвенного дефекта [11—13]. В то же время результаты подобных исследований не могут быть использованы в качестве доказательной базы в связи со многими методологическими недостатками в виде малого количества пациентов, отсутствия рандомизации и методов долгосрочного наблюдения за больными [14]. Данное обстоятельство определяет необходимость проведения дальнейших исследований эффективности применения PRP в комплексном лечении осложнений диабетической стопы.

Предлагаемый комбинированный метод в виде аппликации биопленки PRP на язву, предварительно обработанную ударной волной, позволяет ускорить и улучшить качество регенеративных процессов за счет факторов роста и цитокинов, которые секретируются из α-гранул тромбоцитов. Большинство цитокинов, обнаруживаемых в тромбоцитах, содержат TGF-β (продуцирующий фактор роста β), PDGF (тромбоцитарный фактор роста), инсулиноподобные факторы роста IGF-I и IGF-II, FGF (фактор роста фибробластов), VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия), эпидермальный фактор, а ударная волна, представляющая чрезвычайно короткий, мощный импульс давления с высокими амплитудами давления и малым компонентом растяжения, увеличивает выработку факторов роста непосредственно в ране [4, 9]. Полученные данные подтверждают мнение других исследователей о безопасности местного применения PRP [14].

Заключение

Применение способа позволило улучшить результаты лечения больных трофическими язвами нижних конечностей на фоне сахарного диабета 2-го типа. Способ может применяться и в амбулаторных условиях, не требует госпитализации пациента, выполнения анестезиологического пособия, что уменьшает общие расходы на лечение. Лучшие результаты получены при лечении нейротрофических язв стопы. Для повышения его эффективности при лечении ишемических язв предложенные технологии могут применяться совместно с мероприятиями, направленными на улучшение магистрального кровотока и микроциркуляции в пораженных конечностях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(1):37-53. https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.37
2. Рундо А.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы. *Новости хирургии*. 2015;23(1):97-104. Rundo AI. Some Modern Aspects of Etiology and Pathogenesis of Diabetic Foot Syndrome. *Surgery News*. 2015;23(1):97-104. (In Russ.).
3. Рисман Б.В., Иванов Г.Г., Мустакимов Д.Н. Результаты лечения пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы с применением современных раневых покрытий на основе альгинатов, гидроколлоидов и гидрогелей (раневые покрытия и синдром диабетической стопы). *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костючёнка*. 2017;4(2):18-23. Risman BV, Ivanov GG, Mustakimov DN. The treatment results of patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome by using of modern wound coverings based on alginates, hydrocolloids and hydrogels (wound coverings and diabetic foot syndrome). *Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2017;4(2):18-23. (In Russ.). https://doi.org/10.25199/2408-9613-2017-4-2-18-23

4. Медведев В.Л., Опольский А.М., Коган М.И. Перспективы развития регенеративных технологий. Современные знания об аутоплазме, обогащенной тромбоцитами и возможности ее применения в лечении урологических заболеваний. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(3):155-161.
Medvedev VL, Opolskiy AM, Kogan MI. Prospects for the development of regenerative technologies. Current knowledge of platelet rich plasma and the possibility of its application in treatment of complicated urological deseases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(3):155-161. (In Russ.). https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-3-155-161

5. David M, Ehrenfest D, Andia I, Matthias A. Zumstein Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014;4(1):3-9.
https://doi.org/10.11138/mltj/2014.4.1.0013

6. Hsu WK, Mishra A, Rodeo SR, Fu F, Terry MA, Randelli P, Canale ST, Kelly FB. Platelet-rich Plasma in Orthopaedic Applications: Evidence-based Recommendations for Treatment. *Journal of the American Academy of Orthopedic Surgeons*. 2013;21:12:739-748.
https://doi.org/10.5435/JAAOS-21-12-739

7. Singh J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6:185-187.
https://doi.org/10.4103/0976-500X.162004

8. Канксиди И.В., Кузнецов Ю.С., Туркин Д.В. *Способ консервативного лечения трофических язв мягких тканей.* Патент РФ на изобретение №2593582/10.08.2016. Бюлл. №22. Ссылка активна на 12.03.19.
Kanksidi IV, Kuznetsov YuS, Turkin DV. *Method of conservative treatment of trophic ulcers of soft tissues.* RF patent №2593582/10.08.2016. Bull. №22. (In Russ.). Accessed March 12, 2019.
https://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_1/medicine_432.shtm

9. Conde-Montero E, de la Cueva Dobao P, Martínez González. Platelet-rich plasma for the treatment of chronic wounds: evidence to date. *J. Chronic Wound Care Management and Research*. 2017;4:107-120.
https://doi.org/10.2147/cwcmr.s118655

10. Shen L, Yuan T, Chen S, et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2017;23:12(1):16.
https://doi.org/10.1186/s13018-017-0521-3

11. Villela DL, Santos VL. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth Factors*. 2010;28:111-116. PMID: 20001406.
https://doi.org/10.3109/08977190903468185

12. Picard F, Hersant B, Bosc R, Meningaud JP. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: A review and a proposal for a new standard care. *Wound Repair Regen*. 2015;23:638-643.
https://doi.org/10.1111/wrr.12317

13. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD006899. PMID: 27223580.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD006899.pub3

14. Conde-Montero E. *Validación de un Nuevo Método de Obtención de Plasma Rico en Plaquetas para su Aplicaciónen Úlceras Cutáneas Crónicas [doctoral thesis]*. Madrid: Universidad Complutensede Madrid; 2016.

Поступила 11.06.2021
Received 11.06.2021
Принята к печати 12.07.2021
Accepted 12.07.2021