

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV62857>

Применение лизата обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении пациентов с персистирующими эпителиальными дефектами после кератопластики

© С.В. Труфанов¹, А.М. Суббот², Н.П. Шахбазян²¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва, Россия

Цель исследования. Оценить эффективность применения лизата обогащенной тромбоцитами плазмы (лизат ОБТП) в лечении пациентов с персистирующими эпителиальными дефектами (ПЭД) после кератопластики.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 пациентов с ПЭД после кератопластики: 1-я группа ($n = 24$) включала больных после кератопластики «низкого риска»; 2-я группа ($n = 36$) — после кератопластики «высокого риска» отторжения. Каждая группа была разделена на две подгруппы — контрольные 1а ($n = 10$) и 2а ($n = 16$), где пациенты получали только стандартную послеоперационную терапию, и основные 1б ($n = 14$) и 2б ($n = 20$), где на фоне стандартной терапии начиная с 15-х послеоперационных суток назначали инстилляции глазных капель лизата ОБТП. Критерием эффективного лечения считали полную стойкую эпителизацию после кератопластики.

Результаты исследования. Эффективность применения лизата ОБТП в подгруппе 1б составила 85,7 %, тогда как полная эпителизация в контрольной подгруппе 1а зафиксирована в 70 %; в подгруппе 2б полная эпителизация наблюдалась в 55 %, в контрольной подгруппе 2а — 43,75 %.

Заключение. Применение глазных капель лизата ОБТП в лечении при ПЭД после трансплантации роговицы в качестве адъювантной терапии эффективно и безопасно при кератопластике как высокого, так и низкого риска. У обследуемой категории больных лечение дериватами крови увеличивает частоту и скорость полной эпителизации.

Ключевые слова: эпителиальный дефект; лизат обогащенной тромбоцитами плазмы; кератопластика.

Как цитировать:

Труфанов С.В., Суббот А.М., Шахбазян Н.П. Применение лизата обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении пациентов с персистирующими эпителиальными дефектами после кератопластики // Офтальмологические ведомости. 2021. Т. 14. № 2. С. 27–35. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV62857>

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV62857>

The platelet-rich plasma lysate use in the treatment of persistent epithelial defects after keratoplasty

© Sergei V. Trufanov¹, Anastasiya M. Subbot², Nare P. Shakhbazyan²

¹ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

AIM: to evaluate the effectiveness of the platelet-rich plasma lysate (PRP lysate) use in the treatment of persistent epithelial defects (PED) after keratoplasty.

MATERIALS AND METHODS: In the study, 60 patients with PED after keratoplasty were included. The 1st group (24 cases) included patients after keratoplasty with “low risk” of rejection, and the 2nd group – 36 cases after keratoplasty with “high risk” of rejection. Each group was divided into two subgroups – control subgroups 1a (cases 10) and 2a (cases 16), where patients received only standard postoperative therapy, and the main subgroups 1b (cases 14) and 2b (cases 20), in which PRP lysate was prescribed against the background of standard therapy, starting from the Day 15 post-op. As the criterion for effective treatment, complete persistent epithelialization after keratoplasty was considered.

RESULTS: The effectiveness of the use of PRP lysate in the subgroup 1b was 85.7%, while complete epithelialization in the control subgroup 1a was recorded in 70%; in the subgroup 2b, complete epithelialization was observed in 55%, in the control subgroup 2a – in 43.75%.

CONCLUSION: The use of PRP lysate in the treatment of PED after corneal transplantation as an adjuvant therapy is effective and safe in both high and low risk keratoplasty. In the examined category of patients, treatment with blood derivatives increases the frequency and rate of complete epithelialization.

Keywords: epithelial defect; platelet-rich plasma lysate; keratoplasty; corneal epithelium.

To cite this article:

Trufanov SV, Subbot AM, Shakhbazyan NP. The platelet-rich plasma lysate use in the treatment of persistent epithelial defects after keratoplasty. *Ophthalmology Journal*. 2021;14(2):27-35. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV62857>

Received: 18.03.2021

Accepted: 14.06.2021

Published: 25.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Препараты на основе плазмы и тромбоцитов успешно используют во многих отраслях медицины для заживления ран из-за высокого содержания в них факторов роста. Область применения таких препаратов довольно широка, их применяют в травматологии и ортопедии, косметологии, дерматологии, спортивной медицине, кардиохирургии, детской хирургии, гинекологии, урологии, пластической хирургии, стоматологии, офтальмологии [1–3]. На сегодняшний день не существует стандартизированного протокола для обработки цельной крови и приготовления из неё глазных капель. Техника получения плазменных препаратов на основе тромбоцитов довольно разнообразна: от однократного центрифугирования цельной крови в обычной пробирке до специализированных коммерческих систем; а также способа активации: коллагеном, кальцием, тромбином, при контакте со стеклом или циклами замораживания и размораживания [4–7]. Есть мнение, что химическая активация тромбоцитов может вызывать побочные эффекты, в то время как механический лизис путём замораживания и оттаивания требует не только меньше времени, но и экономически выгодный и биологически безопасный [8].

Наиболее популярными производными плазмы с высоким содержанием тромбоцитов являются: обогащённая тромбоцитами плазма (ОбТП, platelet-rich plasma, PRP), обогащённая факторами роста плазма (ОбФРП, plasma rich in growth factors, PRGF) и лизат обогащённой тромбоцитами плазмы. ОбТП — это препарат аутологичной плазмы, имеющей концентрацию тромбоцитов в несколько раз выше исходной. ОбФРП — так же представляет собой аутологичную плазму, обогащённую тромбоцитами, полученную из собственной крови пациента, которая после активации хлоридом кальция высвобождает пул биологически активных белков [9]. Лизат обогащённой тромбоцитами плазмы получают из ОбТП, подвергая холодовому шоку,

чтобы вызвать лизис тромбоцитов и высвобождение факторов роста [10]. Все вышеописанные субстанции представляют собой биологический продукт, а именно часть плазменной фракции крови с высокой концентрацией тромбоцитов по сравнению с цельной кровью. Они богаты не только тромбоцитами, но и содержанием полного спектра факторов свертывания крови, факторов роста, хемокинов, цитокинов и других белков плазмы [11]. Исследования показывают, что тромбоциты содержат большое количество факторов роста и цитокинов, которые могут влиять на ангиогенез, миграцию клеток и их пролиферацию [12]. Многие цитокины, секретируемые тромбоцитами, обладают прямым антимикробным действием [13, 14], доказаны и другие свойства тромбоцитов, связанные с их противовоспалительным и обезболивающим действием [15–17]. Надо отметить, что тромбоконцентраты составляют неотъемлемую часть собственной крови, что снижает не только риск передачи гемотрансмиссивных инфекций, но и возникновения иммунных реакций. Также факторы роста, содержащиеся в данных продуктах, не являются мутагенами и не блокируют механизмы обратной связи регенерации тканей и репарации [18–20]. В данном исследовании мы используем глазные капли лизата ОбТП в лечении при персистирующих эпителиальных дефектах после различных типов кератопластики.

Проблема длительной реэпителизации после кератопластики остаётся нерешённой и актуальной. Термином «персистирующий эпителиальный дефект (ПЭД)» обычно называют стойкие, не заживающие поражения эпителия роговицы, сохраняющиеся после двух недель стандартной терапии [21, 22]. Ниже представлено фото пациентов с ПЭД на фоне стандартной терапии после различных видов кератопластики (рис. 1).

Аутогемотерапия — наиболее доступный и перспективный метод лечения, а применение производных тромбоцитов становится наиболее привлекательным в решении данной задачи.

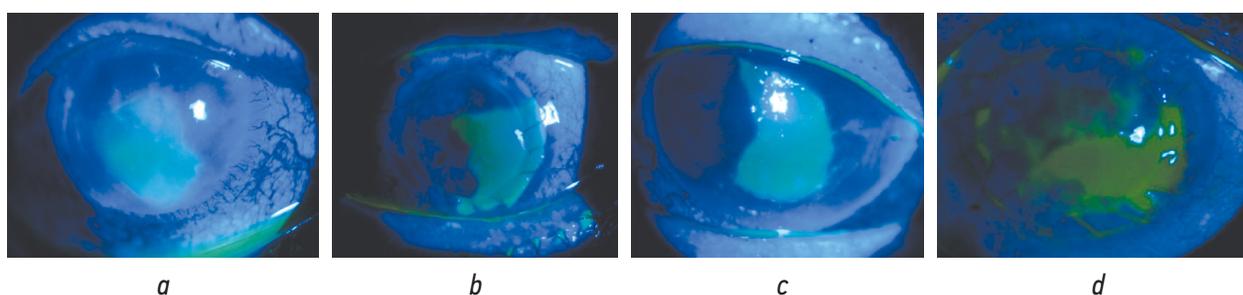


Рис. 1. Биомикроскопия переднего отрезка глаза с окраской роговицы флюоресцеином при фокальном освещении в синем кобальтовом свете на 15-е сутки после кератопластики: *a* — автоматизированная эндотелиальная кератопластика с удалением десцеметовой мембраны; *b* — субтотальная сквозная кератопластика; *c* — эндотелиальная трансплантация десцеметовой мембраны; *d* — автоматизированная передняя послойная кератопластика

Fig. 1. Biomicroscopy of the anterior segment with corneal fluorescein staining under focal illumination in blue cobalt light on Day 15 after keratoplasty: *a* — Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty; *b* — penetrating keratoplasty; *c* — Descemet's membrane endothelial keratoplasty; *d* — automated anterior lamellar keratoplasty

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проведено на базе ФГБНУ «НИИ глазных болезней» после получения одобрения локального биомедицинского этического комитета и информированного добровольного согласия обследуемых в период 2018–2020 гг. В исследование было включено 60 пациентов (60 глаз) с ПЭД после кератопластики. В зависимости от степени и глубины поражения роговичной ткани проводили следующие виды кератопластики: субтотальную сквозную кератопластику (СКП), автоматизированную переднюю послойную кератопластику (АППКП), автоматизированную эндотелиальную кератопластику с удалением десцеметовой мембраны (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty — DSAEK), эндотелиальную трансплантацию десцеметовой мембраны (Descemet's membrane endothelial keratoplasty — DMEK) и рекератопластику. Из них 24 женщины и 36 мужчин в возрасте от 45 до 85 лет. Для оценки эффективности влияния глазных капель лизата ОБТП исследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от этиологии поражения роговицы. 1-я группа ($n = 24$) включала пациентов с ПЭД после кератопластики низкого риска отторжения, 2-я группа ($n = 36$) включала пациентов с ПЭД после кератопластики высокого риска. Эндотелиальная дистрофия Фукса, псевдофакичная буллезная кератопатия, а также другие дистрофии роговицы и кератоконус 3–4-й степени (согласно классификации M. Amsler) являлись показанием к кератопластике в 1-й группе. Основные показания к выполнению кератопластики во 2-й группе включали: васкуляризированное бельмо различной этиологии, непрозрачное приживление трансплантата после кератопластики. Для трансплантации использовали консервированный донорский материал в среде Борзенка–Мороз. Средний срок хранения консервированного материала составлял 2 ± 1 сут.

В зависимости от схемы лечения в послеоперационном периоде каждая группа была разделена на две подгруппы:

- контрольные — 1а ($n = 10$) и 2а ($n = 16$), включали в себя пациентов с ПЭД, получающих только стандартную терапию, — антибактериальную (Тобрамицин 0,3 % по 1 капле 4 раза в день в течении 1 мес.); противовоспалительную (Дексаметазон 0,1 % по 1 капле 6 раз в день далее по убывающей схеме: по 1 капле 5 раз в день; по 1 капле 4 раза в день и т. д., срок терапии зависел от вида хирургического вмешательства); слезозаместительную (Натрия гиалуронат 0,3 % по 1 капле 4–6 раз в день), репаративную (Декспантенол 5 % 3 раза в день, отмена препарата при использовании мягкой контактной линзы, МКЛ) и лечебную МКЛ (Biotrue, Bausch & Lomb, США) с 15-х суток, замена МКЛ осуществлялась раз в 2 нед.;

- основные — 1б ($n = 14$) и 2б ($n = 20$), включали пациентов с ПЭД, получающих на фоне стандартной терапии дополнительное лечение в виде инстилляций глазных капель лизата ОБТП в дозировке по 1 капле 4–5 раз в день, начиная с 15-х послеоперационных суток. Перед началом терапии от всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на дальнейшее лечение.

Курс дополнительного лечения в среднем составлял от 2 до 6 нед., при дальнейшем сохранении ПЭД применяли дополнительные хирургические манипуляции. Наиболее доступным методом было проведение биопокрывтия высушенным корнеосклеральным лоскутом. Критерием эффективного лечения считали полную стойкую эпителизацию после кератопластики. При отсутствии полной эпителизации в течение 12 нед. после операции во всех подгруппах и появления признаков начального лизиса стромы, несмотря на проводимую терапию, продолжение консервативного лечения считали нецелесообразным. В таблице представлено распределение

Таблица. Распределение пациентов по группам в зависимости от показаний к кератопластике и метода лечения

Table. Distribution of patients by groups depending on the indications for keratoplasty and the treatment method

Показания к кератопластике		Подгруппа 1а ($n = 10$)	Подгруппа 1б ($n = 14$)	
Кератопластика низкого риска	эндотелиальная дистрофия Фукса	7	5	
	псевдофакичная буллезная кератопатия	3	6	
	кератоконус 3–4-й степени	–	2	
	другие стромальные дистрофии роговицы (решётчатая дистрофия)	–	1	
Показания к кератопластике		Подгруппа 2а ($n = 16$)	Подгруппа 2б ($n = 20$)	
Кератопластика высокого риска	васкуляризированное бельмо различной этиологии	8	14	
	непрозрачное приживление трансплантата:	8	6	
		• после сквозной кератопластики	5	2
		• после послойной кератопластики	3	4

изучаемых групп в зависимости от показаний к кератопластике и метода лечения.

Лизат ОБТП получали на базе лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии ФГБНУ «НИИ глазных болезней».

Метод получения лизата обогащённой тромбоцитами плазмы (лизат ОБТП): забор крови осуществляли из локтевой вены в шприц с антикоагулянтом (декстроза + цитрат натрия) — 1,5 мл, в объёме 13,5 мл у женщин и 12,5 мл у мужчин. После пункции забор проводили плавно, чтобы не повредить клетки крови. Далее кровь переносили в пробирку (YCELLBIO-KIT, Корея) и проводили двухэтапное центрифугирование в течение 5 мин при скорости 3500 об/мин. Затем в ламинарном боксе проводили извлечение ОБТП (1,5–2 мл), который в дальнейшем использовали для приготовления лизата ОБТП. Так, ОБТП замораживали при температуре -80°C , а затем медленно размораживали при температуре $4-6^{\circ}\text{C}$ для выхода биологически активных веществ. После оттаивания пробирку центрифугировали в режиме 3000 g (относительное ускорение центрифуги) 15 мин для осаждения клеточных компонентов. В ламинарном боксе лизат ОБТП пропускали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм для удаления остатков клеточных элементов, после переносили в стерильные одноразовые флаконы, которые давали пациенту. Часть флаконов пациент хранил в морозильной камере при температуре -18°C , один флакон, используемый пациентом, хранился при температуре $4-6^{\circ}\text{C}$ не более 4 дней, согласно исследованию А.О. Лошкаревой данный срок является безопасным для хранения [23]. Далее по мере потребности другие флаконы подвергались размораживанию при комнатной температуре, и пациент продолжал закапывать их содержимое в последующие 4 дня терапии.

Для оценки площади эпителиального дефекта в послеоперационном периоде до начала и после лечения проводили окраску роговицы флюоресцеином (тест-полоски FluoStrips, BIO GLO, Индия), фоторегистрацию на фотоцелевой лампе TOPCON DC-1 (Япония) при фокальном освещении в синем кобальтовом свете. Анализ эффективности терапии и осмотр пациентов проводили через каждую неделю от начала лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов после кератопластики на стандартном лечении был диагностирован персистирующий эпителиальный дефект. Проводя сравнительный анализ эффективности лечения в первой группе следует отметить, что при отсутствии дополнительной терапии в контрольной подгруппе 1а ($n = 10$) средний срок полной эпителизации составил $52,3 \pm 8,7$ сут, у 3 пациентов полная эпителизация не была достигнута, было принято решение о выполнении дополнительных хирургических вмешательств для ускорения эпителизации. Пациенты

подгруппы 1б ($n = 14$) с 15-х послеоперационных суток получали дополнительную терапию, направленную на ускорение эпителизации. В данной подгруппе полная эпителизация зафиксирована у 12 пациентов в средние сроки $34,1 \pm 3,7$ сут. Срок наблюдения после полной стойкой эпителизации составил 6–18 мес., рецидива ПЭД не наблюдалось. В процентном соотношении полная эпителизация в подгруппе 1а была достигнута в 70 % случаев, в подгруппе 1б — в 85,7 %. 2-я группа ($n = 36$) относилась к кератопластике высокого риска, так в подгруппе 2а ($n = 16$) использовали только стандартную терапию, средний срок полной эпителизации составлял $79,5 \pm 7$ сут. У 9 пациентов эпителизация не была достигнута. Полная стойкая эпителизация зафиксирована только у 43,75 %. Пациенты подгруппы 2б ($n = 20$) начиная с 15-х послеоперационных суток получали дополнительное лечение на фоне стандартной терапии. Средний срок полной эпителизации в данной группе составил $44,6 \pm 9$ сут, полная эпителизация зафиксирована в 11 случаях, что составляет 55 % эффективного лечения. У 9 пациентов (45 %) проведённое лечение оказалось неэффективным, что потребовало дальнейшего хирургического вмешательства. Срок наблюдения в послеоперационном периоде в подгруппах составлял 6–18 мес.

Полная эпителизация кератотрансплантата при лечении лизатом ОБТП в подгруппе 1б составляет 85,7 %, в подгруппе 2б процент эффективного лечения значительно меньше — 55 %. Сравнивая подгруппы пациентов в зависимости от тактики ведения, получаем, что при применении лизата ОБТП сокращается срок полной эпителизации кератотрансплантата. При биомикроскопии переднего отрезка глаза отмечается снижение раздражения, гиперемии пальпебральной и бульбарной конъюнктивы, а также уменьшение отёка роговицы по сравнению с пациентами, получающими только стандартную терапию. Ниже приведён клинический пример, подтверждающий эффективность применения плазменных продуктов с высоким содержанием тромбоцитов в лечении пациентов с ПЭД после кератопластики.

Клинический случай

Пациентка Х., 79 лет, поступила в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» с диагнозом: «OD — состояние после автоматизированной эндотелиальной кератопластики с удалением десцеметовой мембраны (DSAEK). OS — эндотелиальная дистрофия Фукса. OU — миопия высокой степени. Артифакция». Острота зрения при поступлении на правом глазу 0,5 н/к, на левом — 0,01 н/к. Внутриглазное давление на всех этапах в пределах нормы. Учитывая фиброзные изменения роговицы на фоне хронического отёка на левом глазу, пациентке была выполнена субтотальная сквозная кератопластика традиционным методом. В послеоперационном периоде пациентка получала стандартное консервативное лечение.

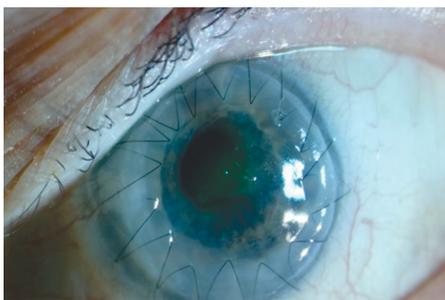


Рис. 2. До начала лечения, 15-е сутки после операции
Fig. 2. Before treatment start, Day 15 after surgery

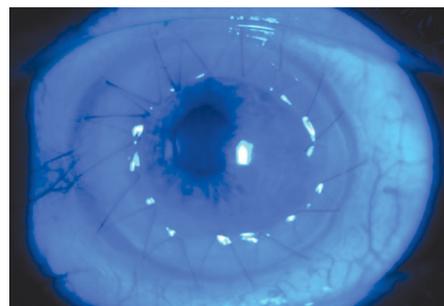


Рис. 3. После лечения, 35-е сутки после операции лизатом обогатённой тромбоцитами плазмы
Fig. 3. After treatment with platelet-rich plasma lysate, Day 35 after surgery

На 15-е сутки эпителизация трансплантата отсутствовала (рис. 2). От пациентки было получено добровольное информированное согласие на дальнейшее лечение. Дополнительная терапия проводилась на фоне стандартной терапии и включала ежедневные инстилляционные глазных капель аутологичного лизата ОБТП 4–5 раз в день. Полная эпителизация трансплантата зафиксирована на 35-е послеоперационные сутки (рис. 3). Терапия продолжалась 3 нед.

Контрольный осмотр проводили через 3, 6, 12, 18 мес., рецидива ПЭД не наблюдалось. Острота зрения через 6 мес. после операции составила 0,25 н/к, через 12 мес. — 0,3 с диафрагмой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Регенерация тканей — это сложный и скоординированный процесс, в котором задействован ряд молекулярных, клеточных и биохимических механизмов. В процесс регенерации тканей вовлечены различные молекулы, факторы роста, известные своим действием на адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток. Лизат ОБТП обеспечивает комбинацию многих из них, являясь ключевым фактором в стратегии регенерации тканей и заживления ран. Преимущество такой терапии заключается в высвобождении аутологических факторов роста, посредством которых моделируется процесс физиологического восстановления тканей. Полученные нами данные в ходе настоящего исследования подтверждают факт положительного эффекта применения лизата ОБТП в лечении стойких эпителиальных дефектов, при этом сокращается не только срок полной эпителизации трансплантата, но и повышается её частота по сравнению с контрольной группой. Тем не менее стоит отметить, что эффект от терапии наблюдается не во всех случаях. Сравнивая полученные нами результаты и результаты коллег из ФГБУ «НИИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, где лечение ПЭД дериватами крови было эффективно у всех пациентов после трансплантации роговицы, возникают противоречия [24]. В своем исследовании мы получили

положительные результаты в 87,5 и 55 % случаев в зависимости от степени риска кератопластики. Исследование М.А. Abu-Ameerh и соавт. [25], где у 4 пациентов из 10 исследуемых отмечена полная эпителизация, у 3 выявлена частичная эффективность, у 3 терапия оказалась неэффективной, более сопоставимо с нашими результатами. Считается, что основные причины неудач после кератопластики включают: декомпенсацию эндотелия, развитие вторичной глаукомы, рецидив основного заболевания, присоединение инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, персистирующий эпителиальный дефект трансплантата, несостоятельность роговичных швов. Наиболее вероятные причины формирования ПЭД на кератотрансплантате, которые могут привести к изъязвлению, локальному воспалению, васкуляризации, формированию рубцов и в конечном итоге к помутнению трансплантата являются тяжёлые формы синдрома сухого глаза, энтропион, трихиаз, лимбальная недостаточность, реакция тканевой несовместимости [26–28]. Следует учесть, что проведение повторной кератопластики у пациентов с непрозрачным приживлением трансплантата, вследствие иммунных реакций, повышает риск отторжения, это связано с избыточной сенсибилизацией реципиента к роговичной ткани трансплантата, возникшей в ходе предыдущей кератопластики [29, 30]. В данной работе все пациенты получали лубриканты, пациентов с изменением век и признаками лимбальной недостаточности не включали в исследование. Также у них отсутствовали значимые типичные признаки реакции тканевой несовместимости. Тем не менее в нашем исследовании, как и в аналогичных, нельзя полностью исключить влияние иммунного фактора на замедление эпителизации, особенно в группе высокого риска. Помимо перечисленных факторов необходимо учитывать, что скорость эпителизации может зависеть от возраста реципиента, размера трансплантата, длительности его хранения, вида кератопластики и др. [29, 30]. Изучение эффективности, безопасности и переносимости плазменных препаратов производных тромбоцитов как альтернативного метода лечения при ПЭД после кератопластики требует дальнейшего исследования для его успешного внедрения в клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение лизата ОБТП в лечении пациентов с персистирующими эпителиальными дефектами после трансплантации роговицы в качестве адьювантной терапии эффективно и безопасно при кератопластике

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lynch M.D., Bashir S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology: A critical appraisal of the literature // *Journal of Dermatological Treatment*. 2016. Vol. 27, No. 3. P. 285–289. DOI: 10.3109/09546634.2015.1094178
- Andia E., Rubio-Azpeitia J., Martin J.I., Abate M. Current concepts and translational uses of platelet rich plasma biotechnology. *Biotechnology, Deniz Ekinci, IntechOpen*. 2015. DOI: 10.5772/59954.
- Sommeling C.E., Heyneman A., Hoeksema H., et al. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013. Vol. 66, No. 3. P. 301–311. DOI: 10.1016/j.bjps.2012.11.009
- Mazzucco L., Balbo V., Cattana E., et al. Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet, Regen PRP-kit, Plateltex and one manual procedure // *Vox Sang*. 2009. Vol. 97, No. 2. P. 110–118. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01188.x
- Le G., Kaux J.F., Seidel L., et al. Étude comparative de cinq techniques de préparation plaquettaire (platelet-rich plasma) // *Pathol Biol*. 2011;59:157–160. DOI: 10.1016/j.patbio.2009.04.007
- Castillo T.N., Pouliot M.A., Kim H.J., Dragoo J.L. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation system // *Am J Sports Med*. 2010. Vol. 39, No. 2. P. 266–271. DOI: 10.1177/0363546510387517
- Wasterlain A.S., Braun H.J., Dragoo J.L. Contents and formulations of platelet rich plasma. *Platelet Rich Plasma in Musculoskeletal Practice*. London. 2016. P. 1–29.
- Bieback K. Platelet lysate as replacement for fetal bovine serum in mesenchymal stromal cell cultures // *Transfus Med Hemother*. 2013. Vol. 40, No. 5. P. 326–335. DOI: 10.1159/000354061
- Anitua E., Sanchez M., Merayo-Llodes J., et al. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates proliferation and migration of primary keratocytes and conjunctival fibroblasts and inhibits and reverts TGF induced myodifferentiation // *Investigative ophthalmology visual science*. 2011. Vol. 52, No. 9. P. 6066–6073. DOI: 10.1167/iovs.11-7302
- Abu-Ameerh M.A., Jafar H.D., Hasan M.H., et al. Platelet lysate promotes re-epithelialization of persistent epithelial defects a pilot study // *Int Ophthalmology*. 2019. Vol. 39, No. 7. P. 1483–1490. DOI: 10.1007/s10792-018-0968-1
- Santos S., Sigurjonsson Ó.E., Custódio C.A., Mano J. Blood Plasma Derivatives for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Therapies // *Tissue Eng Part B Rev*. 2018. Vol. 24, No. 6. P. 454–462. DOI: 10.1089/ten.TEB.2018.0008
- 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 Res Ther*. 2013. Vol. 4, No. 3. P. 67. DOI: 10.1186/scrt218
- Drago L., Bortolin M., Vassena C., et al. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms iso-

lated from oral cavity // *BMC microbiol*. 2013. Vol. 13. P. 47. DOI: 10.1186/1471-2180-13-47

14. Del Fabbro M., Ceresoli V., Lolato A., Taschieri S. Effect of platelet concentrate on quality of life after periradicular surgery: a randomized clinical study // *J Endod*. 2012. Vol. 38, No. 6. P. 733–739. DOI: 10.1016/j.joen.2012.02.022

15. van Osch G.J., Bernsen M.R., van Buul G.M., et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes // *Am J Sports Med*. 2011. Vol. 39, No. 11. P. 2362–2370. DOI: 10.1177/0363546511141927

16. Mazzocca A.D., McCarthy B.R., Intravia J., et al. An in vitro evaluation of the anti-inflammatory effects of platelet-rich plasma, ketorolac, and methylprednisolone // *Arthroscopy*. 2013. Vol. 29, No. 4. P. 675–683. DOI: 10.1016/j.arthro.2012.12.005

17. Peerbooms J.C., Sluimer J., Bruijn D.J., Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: Platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up // *Am J Sports Med*. 2010. Vol. 38, No. 2. P. 255–262. DOI: 10.1177/0363546509355445

18. Деикало В.П., Мастыков А.Н., Болобошко К.Б. Обогащенная тромбоцитами плазма в лечении заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата // *Вестник ВГМУ*. 2011. Т. 10, No 4. С. 6–12.

19. Marx R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use // *J Oral Maxillofac Surg*. 2004. Vol. 62, No. 4. P. 489–496. DOI: 10.1016/j.joms.2003.12.003

20. Huang C.J., Sun Y.C., Christopher K., et al. Comparison of corneal epitheliotropic capacities among human platelet lysates and other blood derivatives // *PLoS One*. 2018. Vol. 12, No. 2. P. e0171008. DOI: 10.1371/journal.pone.0171008

21. McCulley J.P., Horowitz B., Husseini Z.M., Horowitz M. Topical fibronectin therapy of persistent corneal epithelial defects. *Fibronectin Study Group* // *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1993. Vol. 91. P. 367–386

22. Fu Y., Liu J., Tseng S.C. Ocular surface deficits contributing to persistent epithelial defect after penetrating keratoplasty // *Cornea*. 2012. Vol. 31, No. 7. P. 723–729. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31821142ee

23. Лошкарева А.О. Терапия хронических нарушений эпителизации роговицы герпесвирусной этиологии с использованием аутологичной богатой тромбоцитами плазмы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/terapiya-khronicheskikh-narushenii-epitelizatsii-rogovitsy-gerpesvirusnoi-etilogii-s-ispolz>. Дата обращения: 02.07.2021.

24. Боровкова Н.В., Филатова И.А., Ченцова Е.В., и др. Эффективность применения лизата богатой тромбоцитами плазмы (БТП) у пациентов с эрозией роговицы или посттравматическим рубцеванием тканей век // *Российский офтальмологический журнал*. 2020. Т. 13, № 3. С. 8–14. DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-3-8-14

25. Rumelt S., Bersudsky V., Blum-Hareuveni T., Rehany U. Preexisting and postoperative glaucoma in repeated corneal

transplantation. *Cornea*. 2002. Vol. 21, No. 8. P. 759–765. DOI: 10.1097/00003226-200211000-00005

26. Rumelt S., Bersudsky V., Blum-Hareuveni T., et al. Preexisting and postoperative glaucoma in repeated corneal transplantation // *Cornea*. 2002. Vol. 21, No. 8. P. 759–765. DOI: 10.1097/00003226-200211000-00005

27. Пучковская, Н.А. Лечебная кератопластика и возможности стимуляции регенеративной способности роговой оболочки // *Офтальмологический журнал*. 1983. № 2. С. 69–71.

28. Katzman L.R., Jeng B.H. Management strategies for persistent epithelial defects of the cornea // *Saudi J Ophthalmol*. 2014. Vol. 28, No. 3. P. 168–172. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.06.011

29. Hos D., Matthaei M., Bock F., et al. Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation // *Prog Retin Eye Res*. 2019. Vol. 73. P. 100768. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.07.001

30. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., и др. Факторы риска, клинические проявления, методы профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата роговицы // *Вестник офтальмологии*. 2016. Т. 132, № 6. С. 108–116. DOI: 10.17116/ofalma20161326108-116

REFERENCES

1. Lynch MD, Bashir S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology: A critical appraisal of the literature. *Journal of Dermatological Treatment*. 2016;27(3):285–289. DOI: 10.3109/09546634.2015.1094178

2. Andia E, Rubio-Azepeitia J, Martin JI, Abate M. Current concepts and translational uses of platelet rich plasma biotechnology. *Biotechnology, Deniz Ekinci, IntechOpen*. 2015. DOI: 10.5772/59954

3. Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, et al. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66(3):301–311. DOI: 10.1016/j.bjps.2012.11.009

4. Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, et al. Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet, Regen PRP-kit, Plateltex and one manual procedure. *Vox Sang*. 2009;97(2):110–118. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01188.x

5. Le G, Kaux JF, Seidel L, et al. Étude comparative de cinq techniques de préparation plaquettaire (platelet-rich plasma). *Pathol Biol. (Paris)*. 2011;59(3):157–160. (In French.) DOI: 10.1016/j.patbio.2009.04.007

6. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med*. 2010;39(2):266–271. DOI: 10.1177/0363546510387517

7. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. *Contents and formulations of platelet rich plasma*. Platelet Rich Plasma in Musculoskeletal Practice. London; 2016. P. 1–29.

8. Bieback K. Platelet lysate as replacement for fetal bovine serum in mesenchymal stromal cell cultures. *Transfus Med Hemother*. 2013;40(5):326–335. DOI: 10.1159/000354061

9. Anitua E, Sanchez M, Merayo-Llodes J, et al. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates proliferation and migration of primary keratocytes and conjunctival fibroblasts and inhibits and reverts TGF induced myodifferentiation. *Investigative ophthalmology visual science*. 2011;52(9):6066–6073. DOI: 10.1167/iovs.11-7302

10. Abu-Ameerh MA, Jafar HD, Hasan MH, et al. Platelet lysate promotes re-epithelialization of persistent epithelial defects a pilot study. *Int Ophthalmology*. 2019;39(7):1483–1490. DOI: 10.1007/s10792-018-0968-1

11. Santos S, Sigurjonsson ÓE, Custódio CA, Mano J. Blood Plasma Derivatives for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Therapies. *Tissue Eng Part B Rev*. 2018;24(6):454–462. DOI: 10.1089/ten.TEB.2018.0008

12. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quan-

tification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(3):67. DOI: 10.1186/srct218

13. Drago L, Bortolin M, Vassena C, et al. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC Microbiol*. 2013;13:47. DOI: 10.1186/1471-2180-13-47

14. Del Fabbro M, Ceresoli V, Lolato A, Taschieri S. Effect of platelet concentrate on quality of life after periradicular surgery: a randomized clinical study. *J Endod*. 2012;38(6):733–739. DOI: 10.1016/j.joen.2012.02.022

15. van Osch GJ, Bernsen MR, van Buul GM, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med*. 2011;39(11):2362–2370. DOI: 10.1177/036354651141927

16. Mazzocca AD, McCarthy BR, Intravia J, et al. An in vitro evaluation of the anti-inflammatory effects of platelet-rich plasma, ketorolac, and methylprednisolone. *Arthroscopy*. 2013;29(4):675–683. DOI: 10.1016/j.arthro.2012.12.005

17. Peerbooms JC, Sluimer J, Buijij DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: Platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2010;38(2):255–262. DOI: 10.1177/0363546509355445

18. Deikalo VP, Mastikov AN, Boloboshko KB. Obogashennaja trombocitami plazma v lechenii zabolevanij i povrezhdenij oporno-dvigatel'nogo apparata. *Vestnik VGMU*. 2011;10(4):6–12. (In Russ.)

19. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(4):489–496. DOI: 10.1016/j.joms.2003.12.003

20. Huang CJ, Sun YC, Christopher K, et al. Comparison of corneal epitheliotropic capacities among human platelet lysates and other blood derivatives. *PLoS one*. 2018;12(2): e0171008. DOI: 10.1371/journal.pone.0171008

21. McCulley JP, Horowitz B, Hussein ZM, Horowitz M. Topical fibronectin therapy of persistent corneal epithelial defects. Fibronectin Study Group. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1993;91:367–386.

22. Fu Y, Liu J, Tseng SC. Ocular surface deficits contributing to persistent epithelial defect after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2012;31(7):723–729. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31821142ee

23. Loshkareva AO. Terapija hronicheskikh narushenij jepitelizatsii rogovicy herpesvirusnoj jetiologii s ispol'zovaniem autologichnoj bogatoj trombocitami plazmy [dissertation]. Moscow; 2018. (In Russ.) Available from: <https://www.disserscat.com/content/terapiya-hronicheskikh-narushenii-epitelizatsii-rogovitsy-herpesvirusnoi-etologii-s-ispolz>

- 24.** Borovkova NV, Filatova IA, Chentsova EV, et al. Efficacy of platelet-rich plasma lysate in patients with corneal erosion or post-traumatic scarring of the tissues of the eyelids. *Russian Ophthalmological Journal*. 2020;13(3):8–14. (In Russ.) DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-3-8-14.
- 25.** Rumelt S, Bersudsky V, Blum-Hareuveni T, Rehany U. Preexisting and postoperative glaucoma in repeated corneal transplantation. *Cornea*. 2002;21(8):759–765. DOI: 10.1097/00003226-200211000-00005
- 26.** Rumelt S, Bersudsky V, Blum-Hareuveni T, et al. Preexisting and postoperative glaucoma in repeated corneal transplantation. *Cornea*. 2002;21(8):759–765. DOI: 10.1097/00003226-200211000-00005
- 27.** Puchkovskaja NA. Lechebnaja keratoplastika i vozmozhnosti stimuljacji regenerativnoj sposobnosti rogovoj obolochki. *Oftal'mologicheskij zhurnal*. 1983;2:69–71. (In Russ.)
- 28.** Katzman LR, Jeng BH. Management strategies for persistent epithelial defects of the cornea. *Saudi J Ophthalmol*. 2014;28(3):168–172. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.06.011
- 29.** Hos D, Matthaei M, Bock F, et al. Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res*. 2019;73:100768. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.07.001
- 30.** Trufanov SV, Subbot AM, Malozhen SA, et al. Risk factors, clinical presentations, prevention, and treatment of corneal graft rejection. *Vestnik oftal'mologii*. 2016;132(6):108–116. (In Russ.) DOI: 10.17116/oftalma20161326108-116

ОБ АВТОРАХ

***Наре Петросовна Шахбазян**, аспирантка;
адрес: Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11 А;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1857-6425>;
e-mail: nare_shakhbazyan@mail.ru

Сергей Владимирович Труфанов, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>;
e-mail: trufanov05@mail.ru

Анастасия Михайловна Суббот, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8258-6011>;
e-mail: kletkagb@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Nare P. Shakhbazyan**, postgraduate student;
address: 11A, Roccolimo str., Moscow, 119021, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1857-6425>;
e-mail: nare_shakhbazyan@mail.ru

Sergei V. Trufanov, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>;
e-mail: trufanov05@mail.ru

Anastasiya M. Subbot, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8258-6011>;
e-mail: kletkagb@gmail.com