

Сравнение клинической эффективности комплексного лечения пузырно-влагалищных свищей с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами и стандартного подхода к фистулопластике

В.Л. Медведев^{1,2,3}, А.М. Ополский^{2,3}, М.И. Коган²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1

имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Сведения об авторах:

Медведев В.Л. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Кубанского государственного медицинского университета, Главный уролог Краснодарского края, Краснодар, medvedev_vl@mail.ru, AuthorID 687275

Медведев В.Л. – Dr. Sc., professor, head of the Department of urology of Kuban state medical University, Chief urologist of Krasnodar region, Krasnodar, medvedev_vl@mail.ru

Ополский А.М. – врач-уролог «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, opolartem@gmail.com

Opolsky M.A. – urologist «Research Institute, Regional clinical hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovskogo» Ministry of healthcare of Krasnodar region, Krasnodar, opolartem@gmail.com

Коган М.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии Ростовского государственного медицинского университета, президент Ассоциации урологов Дона, Ростов-на-Дону, dept_kogan@mail.ru, Author ID 189415

Kogan M. I. – Dr. Sc., professor, head of the Department of urology and human reproductive health with a course of pediatric urology-andrology of Rostov state medical University, President Of the Association of urologists, Rostov-on-Don, ORCID 0000-0002-1710-0169

Мочепузырно-влагалищные свищи являются одной из актуальных и социально значимых проблем современной урогинекологии. По данным мировой литературы распространенность заболевания составляет 0,3-2% [1]. Как известно, наиболее частой причиной развития пузырно-влагалищных свищей (ПВС) является ятрогенное повреждение при проведении оперативных вмешательств на органах малого таза, 80% из них возникают после акушерско-гинекологических пособий [2].

В конце прошлого столетия были сформулированы факторы риска развития ПВС: повторные оперативные вмешательства на органах малого таза, повторные роды, высокий вес плода (более 4 кг), сахарный диабет, атеросклероз, эндометриоз, онкологические заболевания органов малого таза, аномалии

развития мочеполовой системы, инфекции нижних мочевыводящих путей (НМВП) [3].

Самым распространенным и клинически значимым симптомом у пациенток с пузырно-влагалищным свищем, приводящим к резкому нарушению качества жизни, является выделение мочи из влагалища. Вследствие длительно текущего заболевания возможно развитие вторичных проявлений, таких как хронические инфекции влагалища и НМВП, хронический пиелонефрит и почечная недостаточность [4].

Хорошо известно, что консервативная терапия ПВС малоэффективна, а «золотым стандартом» лечения является оперативное вмешательство. На сегодняшний день не существует идеального подхода к лечению мочепузырно-влагалищных фистул. Для достижения максимально эффективного результата необходим персонифицированный подход к обследованию и определе-

нию показаний к оперативному лечению, выбору доступа и самой хирургической техники [5]. Общеприняты обязательные алгоритмы подготовки пациенток к оперативному вмешательству: достаточная предоперационная гидратация, минимизация титра бактериальной флоры мочевыводящих путей, ожидание фистулопластики до 3-6 месяцев после возникновения свища. Описаны основные принципы успешного оперативного лечения ПВС: адекватная послойная мобилизация тканей, полноценное иссечение рубцовых тканей, широкое разделение слоев, послойное ушивание тканей, использование тонкого резорбирующегося монофиламентного шовного материала [6].

Исследуя особенности течения, гистологическую характеристику тканей влагалища, стенки мочевого пузыря при осложненных мочепузырно-влагалищных свищах, В.Л. Медведевым был

предложен новый подход при хирургии ПВС, заключающийся в стимуляции неоангиогенеза, регенерации тканей хирургической зоны свища путем местного внутритканевого применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (АПОТ).

Плазма, обогащенная тромбоцитами – это аутологичная плазма, имеющая концентрацию тромбоцитов выше базового уровня на единицу объема [7]. Известно, что при разрушении тромбоцитарной мембраны выделяется от 50 до 80 α -гранул, что приводит к выработке большого количества факторов роста и других биологически активных элементов. Описано более 100 факторов роста, однако хорошо исследована и доказана способность к неоангиогенезу только у 6 из них, которые имеют клиническое значение: эпидермальный фактор роста (PD-EGF), трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β , β 1 и β 2), тромбоцитарный фактор роста (PDGF A+B), инсулиноподобные факторы роста (IGF – I, II), васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF, ECGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF). Достоверно установлено участие аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексной регуляции репаративных процессов, активной стимуляции ангиогенеза, нейрогенеза и синтеза провоспалительных цитокинов, а также некоторых биологически активных молекул, таких как дофамин, серотонин, гистамин, АТФ, АДФ, катехоламины [8]. Таким образом, секретируемые тромбоцитами факторы роста являются промежуточными звеньями в процессах заживления поврежденных тканей, их регенерации.

Цель исследования: определить клиническую эффективность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами и вводимой в ткани ПВС в предоперационном периоде при комплексном лечении ПВС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 52 пациентки, оперированные в период с 2011 по 2018 гг. по поводу пузырно-влагалищных свищей различного диаметра от 3 до 40 мм (среднее значение 10,23 мм) и локализации. Из исследования исключались пациентки с активным онкологическим процессом, со сложными комбинированными фистулами, с постлучевыми ПВС, сопровождающиеся деструкцией уретры, либо клинически значимым уменьшением объема мочевого пузыря (менее 150 мл), пациентки с выраженными сопутствующими заболеваниями, которым противопоказан любой вид анестезиологического пособия и хирургического вмешательства. Средний возраст пациенток составил 47,3 года, и варьировал от 25 до 74 лет. Наибольшее количество пациенток входило в группу 40-49 лет ($n=29$, 55,8%). Срок госпитализации составил 14,2 (3-36) дней. В 41 (84%) случае была выполнена трансвагинальная фистулопластика. У 6 (12%) пациенток проведена лапароскопическая реконструкция свища, и лишь в 2 случаях потребовалось выполнение нижнесрединной лапаротомии.

В объеме предоперационного обследования каждой пациентке выполнялась уретроцистоскопия, осмотр в зеркалах, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) почек и мочеточников, мочевого пузыря с контрастированием, общеклинические анализы, исследование мочи на бактериальную флору, анкетирование по шкале ICIQ-QOL. У всех пациенток взято информированное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании, одобренном ЛЭК РосТГМУ и КГМУ.

Пациентки были рандомизированы на 2 группы: в первую группу вошли 30 женщин, которым была выполнена хирургическая фистулопластика по стандартному протоколу. Сроки оперативного лечения после возникновения фистулы составляли не менее 3 месяцев.

Во вторую группу включено 22 пациентки, которым проводилась местная внутритканевая парафистульная терапия аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами, в объеме предоперационной подготовки, и, в последующем проводилось оперативное лечение по одной из общепринятых методик. При первичном осмотре больным проводился осмотр в зеркалах с выполнением щипковой биопсии края наружного отверстия ПВС. Проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование каждого биоптата.

Приготовление АПОТ выполнялось следующим образом: производился забор цельной аутокрови у больной в объеме 100-120 мл с добавлением гепарина в соотношении 1 к 0,04, соответственно (на 100 мл крови 1000 ЕД гепарина). В последующем производилось центрифугирование АПОТ в режиме 2000 грм в течение 15 минут. Известно, что за счет более легкого молекулярного веса тромбоцитов в сравнении с другими форменными элементами крови при центрифугировании они занимают вышележащий слой в плазме [8]. Производился забор вышележащего слоя плазмы, содержащего высокую концентрацию тромбоцитов, и выполнялся лабораторный контроль. На основании рекомендаций S.E. Haunsworth и соавт., мы определили целевое значение концентрации тромбоцитов АПОТ в трехкратном увеличении по сравнению с их базовой концентрацией в цельной крови [9]. При недостаточной концентрации тромбоцитов выполнялось повторное центрифугирование в режиме 3500 грм в течение 10 минут с обязательным финальным лабораторным контролем. Объем готового продукта составлял 20 мл. С целью активации использовали криоконсервацию АПОТ при температуре -80°C , в течение 2 часов с последующей дефростацией. Известно, что при размораживании плазмы разрушается мембрана тромбоцитов и происходит высвобождение факторов роста [10].

Далее, с целью дополнительной активации, к полученному продукту добавлялся 10% раствор CaCl_2 в соотношении 10:1 соответственно.

При осмотре в зеркалах, после выполнения щипковой биопсии производили 9-10 парафистульных инъекций активированной АПОТ. Осуществляли 4-5 сеансов терапии с интервалом в 7 дней. Таким образом, время предоперационной подготовки составляло 4-6 недель. В последующем пациенткам выполняли оперативное лечение в объеме фи-стулопластики трансвагинальным, либо лапароскопическим доступом.

Для оценки сопоставимости двух групп пациенток было проведено их сравнение по следующим характеристикам:

- возраст, лет;
- срок госпитализации, дней;
- расстояние между свищом и внутренним отверстием уретры, см;

- наибольший диаметр свища, мм;
- объем теряемой мочи, число прокладок;
- стадия рубцевания;
- наличие инфекции МВП;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- этиология свища;
- тип доступа при операции.

Сравнение проводили с использованием t-критерия сравнения средних (для количественно измененных характеристик), дополненных расчетами непараметрических критериев Манна-Уитни, Уилкоксона и Z-критерия Колмогорова-Смирнова. Для характеристик, имеющих качественное измерение, также был использован инструментальный критерий таблиц сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение двух групп больных представлено в таблице 1 ($p > 0,05$).

Таблица 1. Результаты сравнения групп пациенток АПОТ и СП по количественным параметрам

Характеристика	t-критерий	Значимость (p)
Возраст, лет	1,34	0,19
Срок госпитализации, дней	-0,18	0,86
Расстояние между свищом и ВОУ, см	0,54	0,6
Наибольший диаметр, мм	0,92	0,37
Объем теряемой мочи, прокладки	-0,22	0,83

Таблица 2. Сравнение клинических характеристик групп пациенток АПОТ и СП

Характеристика	Статистика U Манна-Уитни	Статистика W Уилкоксона	Z-критерий	Значимость (p)
Возраст пациентки, лет	265,0	730,0	-1,206	0,228
Срок госпитализации, дней	279,0	532,0	-0,948	0,343
Расстояние между свищом и ВОУ, см	292,5	757,5	-0,711	0,477
Наибольший диаметр свища, мм	317,0	782,0	-0,243	0,808
Объем теряемой мочи, кол-во прокладок	3,15,5	568,5	-0,274	0,784
Стадия рубцевания	314,5	779,5	-0,332	0,740
Инфекция МВП	289,5	520,5	-0,598	0,550
Наличие сопутствующих заболеваний	306,0	771,0	-0,609	0,543
Этиология ПВС	288,0	753,0	-1,241	0,215
Операция (доступ)	279,5	532,5	-1,312	0,190

Таблица 3. Результаты сравнения эффективности лечения групп пациенток АПОТ и СП по количественным характеристикам

Характеристика	t-критерий	Значимость (p)
Сроки удаления уретрального катетера, дней	-4,08	0,00
Продолжительность операции, мин	-2,13	0,04
Болевой синдром после операции, баллы	-0,82	0,49
Гематурия после операции, дней	1,40	0,17
Срок дизурических явлений, мес	-1,56	0,12

По возрастным интервалам группы пациенток также были сопоставимыми на основании статистически незначимой таблицы сопряженности по критерию хи-квадрат ($p > 0,05$). Оценка рубцевания свища проводилась морфологически и характеризовалась стадиями от I до III в зависимости от распространенности фиброза в гистологическом срезе, различие критерия хи-квадрат составило 0,12 ($p > 0,05$). По наличию инфекции мочевыводящих путей (хи-квадрат 0,364, $p > 0,05$), сопутствующим заболеваниям (хи-квадрат 0,378, $p > 0,05$), этиологии (хи-квадрат 3,12, $p > 0,05$), операционному доступу (хи-квадрат 5,9 $p > 0,05$) обе группы можно считать сопоставимыми (табл. 2).

Таким образом, использование параметрических и непараметрических критериев сравнения двух групп свидетельствует о том, что данные группы являются сопоставимыми, и, следовательно, имеется возможность провести сравнение эффективности результатов лечения больных двух групп.

Оказалось, что сроки удаления уретрального катетера и продолжительность операции являются достоверно различными ($p < 0,05$). В группе АПОТ средний срок удаления катетера составляет 7,14 дня (со стандартным отклонением $\pm 4,1$ день), тогда как в группе СП – 11,1 дней ($\pm 2,4$ дня). Продолжительность операции в группе АПОТ в среднем составила 95 минут (± 52 минуты), а в группе СП – 121,7 минуты ($\pm 31,5$ минуты). Статистически значимых различий между средним уровнем болевого синдрома, длительности гематурии и дизурических явлений после операции не выявлено (табл. 3).

При сравнении количества рецидивов у пациенток статистически достоверной разницы получено не было ($p > 0,05$), однако стоит отметить, что в группе пациенток, пролеченных по стандартному протоколу зафиксировано 3 рецидива

(10%), а в группе с применением АПОТ 1 рецидив (4,5%).

Несмотря на то, что в группе АПОТ необходимость в анальгезии возникала реже, чем в группе пациентов, получавших лечение согласно стандартному протоколу (31,8% против 46,7%), данные различия не являются статистически значимыми по критерию хи-квадрат ($p > 0,05$).

Сравнение показателей баллов по анкете ICIQ до и после проведения местной внутритканевой терапии аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами в предоперационном периоде показало, что различия показателей являются статистически высоко достоверными ($p < 0,01$).

В группе пациенток с применением АПОТ зафиксировано 3 самостоятельно закрывшихся фистулы на фоне местной внутритканевой терапии диаметром от 3 до 7 мм. У половины пациенток ($n=11$) наблюдалось уменьшение свища в диаметре не менее, чем на 50% окружности по завершении АПОТ терапии. Данный параметр является статистически значимым (хи-квадрат 19, $p < 0,05$). Показатели эффективности лечения при условии уменьшении свища в диаметре внутри группы пациенток АПОТ оказались статистически достоверными ($p < 0,01$), имеются в виду различия продолжительности операции и длительности гематурии после операции. Различия в сроках удаления катетера и болевом синдроме значимы на уровне $p < 0,1$ (табл. 4). Различия в необходимости анальгезии, длительности дизурических явлений и

рецидиве свища явились статистически недостоверными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Каждый хирург, занимающийся проблемой урогенитальных фистул, стремится к достижению лучших результатов оперативного лечения. Наиболее обоснованным и чаще всего применяемым доступом для реконструкции ПВС является трансвагинальный. В нашем исследовании он был использован в 84% случаев ($n=41$), что сопоставимо с данными мировой статистики. Лапароскопический доступ (11,5%, $n=6$) применяли в случае анатомических особенностей влагалища, характеризующихся большим объемом при условии высокой локализации свища, либо при стенозе влагалища, что могло привести к значительным техническим трудностям при трансвагинальном доступе. Однако, несмотря на совершенствование инструментария, техники фистулопластики частота рецидивов ПВС, особенно осложненных (рецидивных, постлучевых) остается достаточно высокой, и составляет от 30 до 70% [11]. Известно, что формирование мочепузырно-влагалищного свища, в большинстве случаев, сопровождается развитием распространенного рубцового процесса, хроническим воспалением в тканях, увеличением титра бактериологической флоры НМВП.

На наш взгляд, кроме опыта хирурга и соблюдения алгоритмов хирургического лечения ПВС к луч-

шим результатам может привести снижение активности воспалительного процесса в парафистульных тканях, стимуляция ангиогенеза, усиление регенеративных процессов в операционной ране. Для этой цели, в нашем исследовании было апробировано местное внутритканевое применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.

Анализируя результаты сравнения клинической эффективности двух групп в исследовании, мы принимали во внимание множество факторов, которые могли бы повлиять на результат оперативного лечения ПВС. Статистически достоверным оказался фактор более быстрого удаления уретрального катетера в группе с применением АПОТ, в сравнении с контрольной группой. Данный факт связан с ускоренным заживлением послеоперационной раны.

Нами выявлено статистически значимое уменьшение продолжительности оперативного вмешательства. Также стоит отметить, уменьшение в диаметре ПВС на фоне АПОТ терапии не менее, чем на 50%, в 11 случаях (статистически значимая характеристика $p < 0,05$). Вследствие менее травматичной и более быстрой фистулопластики необходимость анальгезии опиоидными препаратами была меньше в группе АПОТ – 31,8%, в сравнении с контрольной группой – 46,7%. Статистически незначимым, но важным фактом, является то, что у 3 пациенток удалось достигнуть полного закрытия и эпителизации фистулы с безрецидивным периодом наблюдения до 12 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании оценки клинических характеристик пациенток можно судить о целесообразности местного внутритканевого применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, при хирургическом лечении мочепузырно-влагалищных свищей. ■

Таблица 4. Результаты сравнения эффективности лечения групп пациенток при наличии и отсутствии уменьшения свища в диаметре (группа АПОТ, $n=22$)

Характеристика	Статистика U Манна-Уитни	Статистика W Уилкоксона	Z-критерий	Значимость (p)
Сроки удаления уретрального катетера, дней	35,0	101,0	-1,69	0,090
Продолжительность операции, мин	18,0	84,0	-2,82	0,005
Болевой синдром после операции, баллы	33,5	99,5	-1,81	0,070
Анальгезия	44,0	110,0	-1,34	0,180
Гематурия после операции, дней	11,0	77,0	-3,35	0,001
Срок дизурических явлений, мес	42,0	108,0	-1,48	0,138
Рецидив	55,0	121,0	-1,00	0,317

Ключевые слова: регенеративная медицина; плазма, обогащенная тромбоцитами; тромбоциты; пузырно-влагалищный свищ

Key words: regenerative medicine, platelet rich plasma, platelets, vesicovaginal fistula.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-158-162

Резюме:

Актуальность: Пузырно-влагалищные свищи (ПВС) одна из самых актуальных и социально значимых проблем современной медицины, сопровождается резким снижением качества жизни пациенток и их глубокой инвалидизацией.

Цель исследования: определить эффективность применения местного внутритканевого применения аутоплазмы обогащенной тромбоцитами при комплексном лечении ПВС.

Материалы и методы: В исследование включены 52 пациентки, прооперированные по поводу ПВС. Средний возраст пациенток 47,3 года. Исследуемые разделены на 2 группы: 1 – 30 женщин (фистулопластика по стандартному протоколу – СП), 2 – 22 пациентки (местная внутритканевая терапия аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами (АПОТ) в объеме предоперационной подготовки с последующим проведением оперативного лечения.

Результаты. Группы являются сопоставимыми ($p > 0,05$). В группе АПОТ средний срок удаления катетера составил 7,14 дня ($\pm 4,1$ день), тогда как в группе СП – 11,1 дней ($\pm 2,4$ дня). Продолжительность операции в группе АПОТ – 95 минут (± 52 минуты), СП – 121,7 минуты ($\pm 31,5$ минут) ($p < 0,05$). Различий между болевым синдромом, длительностью гематурии и дизурических явлений не выявлено. В группе АПОТ зафиксировано 3 самостоятельно закрытых фистулы (безрецидивный период 12 месяцев). У 11 пациенток АПОТ группы наблюдалось уменьшение свища в диаметре на 50%.

Обсуждение. Для нивелирования воспалительного процесса, стимуляции ангиогенеза было предложено местное внутритканевое применение АПОТ. Более быстрое удаление уретрального катетера в группе АПОТ, в сравнении с СП, связано с ускорением заживления послеоперационной раны, уменьшением воспалительных реакций, улучшением неоангиогенеза, насыщением биоактивными молекулами. На продолжительность оперативного вмешательства влияет нивелирование рубцового процесса, улучшение кровоснабжения, уменьшение в диаметре ПВС на фоне АПОТ терапии не менее, чем на 50% в 11 случаях.

Заключение. На основании оптимизации регенерации тканей, инициации каскада воспалительных реакций, ведущих к ускорению заживления раны, можно судить о целесообразности местного внутритканевого применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в комбинированном лечении пузырно-влагалищных свищей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Clinical effectiveness of complex treatment vesicovaginal fistula using of the platelet rich autoplasm compared to standard approach to fistuloplasty

V.L. Medvedev, A.M. Opolskiy, M.I. Kogan

Background: Vesico-vaginal fistulae (VVF) are one of the most relevant and socially significant problems in modern medicine, being associated with severe impairment of patients' quality of life and profound disability.

Aim of the study: to determine the efficacy of local interstitial autologous platelet-rich plasma use in combined treatment of VVF.

Materials and methods: The study included 52 patients who were surgically treated for VVF. Mean age of patients was 47,3 years. Subjects were divided into 2 groups: group 1 - 30 patients (standard protocol (SP) fistuloplasty), group 2 - 22 patients (local interstitial therapy with autologous platelet-rich plasma (APRP) prior to scheduled surgical treatment).

Results. Groups' baseline parameters are similar ($p > 0,05$). In APRP group mean catheter removal time was 7,14 days ($\pm 4,1$ days), while in SP group it was 11,1 days ($\pm 2,4$ days). Operative time in PRP group was 95 minutes (± 52 minutes), in SP group – 121,7 minutes ($\pm 31,5$ minutes) ($p < 0,05$). There were no differences in terms of pain, hematuria duration and dysuria symptoms. There were 3 spontaneous fistula closures in APRP group (recurrence-free period of 12 months). In 11 APRP group patients we observed a decrease in fistula diameter over 50%.

Discussion. To diminish inflammatory process and to stimulate angiogenesis we proposed interstitial use of APRP. Quicker removal of urethral catheter in APRP group, when compared with SP, was related to improved surgical wound healing, inflammation, neoangiogenesis and saturation with biologically active molecules. Operative time was influenced by reduced scarring, improved blood supply, decreased VVF diameter on APRP therapy by no less than 50% in 11 cases.

Conclusion. Improved tissue regeneration, activation of inflammatory pathways leading to improved wound healing give evidence of feasibility for local interstitial use of autologous platelet-rich plasma in combined treatment of vesico-vaginal fistulae.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. Принципы диагностики и лечения мочеполювых свищей у женщин (обзор литературы). *Consilium Medicum* 2015;17(7):12-15
- Symmonds RE, Williams TJ. Current status of genitourinary fistula. *Obstet Gynecol* 1988;72(3 Pt. 1):313-19. doi: 10.1016/0020-7292(89)90762-5
- Tancer ML. Observations on prevention and management of vesicovaginal fistula after total hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175(6):501-6. [Medline]
- Ghoniem MG, Warda AH. The management of genitourinary fistula in the third millennium. *Arab J Urol* 2014;12(2):97-105. doi: 10.1016/j.aju.2013.11.006
- Noel Weidner, Richard J. Cote, Saul Suster, Lawrence M. Weiss, *Modern Surgical Pathology*, 2nd ed, 2009, p.1257
- Hilton P. Urogenital fistulae – surgical. In: Cardozo L, Staskin D, editors. *Textbook of female urology and urogynecology*, 2-volume set, second edition. London: Informa Healthcare, 2006; p. 1223–38
- Marx R.E. The biology of platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59:1120
- Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001; 10:225–228, doi:10.1097/00008505-200110000-00002
- Haynesworth SE, Kadiyala S, Liang LN, et al: Platelet rich plasma stimulates stem cell chemotaxis, proliferation and potentiates osteogenic differentiation. *The Spine Journal* 2002, V.2, 5:68. doi: 10.1016/s1529-9430(02)00313-3
- Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007; 28(31): 4551-60. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.06.037
- Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений). *Практическая онкология* 2002;3(3): 220-227.

REFERENCES (1, 11)

- Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. Principy diagnostiki i lecheniya mocheopolovnykh svishchei u zhenshchin (obzor literatury). *Consilium Medicum* 2015;17(7):12-15. (In Russian)
- Stolyarova I.V., Vinokurov V.L. Problemy bol'nykh posle lecheniya raka shejki matki (profilaktika i lechenie postluchevykh oslozhenij). *Prakticheskaya onkologiya* 2002;3(3): 220-227. (In Russian)