

Целесообразность применения биомедицинских клеточных продуктов у пациентов с синдромом диабетической стопы (обзор литературы)

А. А. Кольке, Е. В. Зиновьев, В. В. Завацкий

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А

Контактное лицо: Алена Алексеевна Кольке, a.kolke@mail.ru

На сегодняшний день быстрое и экономически эффективное лечение пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) все еще остается сложной задачей. Применение биомедицинских клеточных продуктов (БКП) у данной категории больных имеет четкую патогенетическую направленность, однако остается не до конца изученным и общепринятым. В обзоре приведены результаты многочисленных исследований, подтверждающих эффективность применения БКП для лечения преимущественно поверхностных трофических дефектов у пациентов с нейропатической формой СДС. Тем не менее данные технологии все еще относятся к адъювантным методам терапии. Отсутствуют четкие алгоритмы и регламент использования БКП. Показано, что их применение ускоряет репаративные процессы в поверхностных трофических дефектах у пациентов с нейропатической формой СДС в комплексе со стандартной терапией и сокращает сроки эпителизации ран. Учитывая трудоемкость и высокую стоимость БКП, следует рассмотреть возможность их использования для лечения больных нейроишемической формой СДС разных градаций по классификации WIfI.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма, сахарный диабет, биомедицинские клеточные продукты, заживление раны.

Для цитирования: Кольке А. А., Зиновьев Е. В., Завацкий В. В. Целесообразность применения биомедицинских клеточных продуктов у пациентов с синдромом диабетической стопы (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2020, 7 (3): 14–19.

DOI: 10.25199/2408-9613-2020-7-3-14-19

Biomedical cell products in patients with diabetic foot syndrome using feasibility (literature review)

A. A. Kolke, E. V. Zinoviev, V. V. Zavatsky

State budgetary institution "I. I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine"
3, lit. A Budapestskaya Str., St. Petersburg, 192242, Russia

Today, the rapid and cost-effective treatment of patients with diabetic foot syndrome (DFS) is still challenging. The use of biomedical cell products (BCP) in this patients category has a clear pathogenetic orientation, but it remains not fully understood and generally accepted. The review presents the results of numerous studies confirming the efficacy of BCP for the treatment of predominantly superficial trophic defects in patients with neuropathic DFS. However, these technologies are still classified as adjuvant therapies. There are no clear algorithms and regulations for the use of BCP. It has been shown that their use accelerates the reparative processes in superficial trophic defects in patients with neuropathic DFS in combination with standard therapy and shortens the time of wound epithelialization. Considering the laboriousness and high cost of BCPs, the possibility of their use for the treatment of patients with neuroischemic form of DFS of various grades according to the WIfI classification should be considered.

Key words: diabetic foot syndrome, neuroischemic form, diabetes mellitus, biomedical cell products, wound healing.

For citation: Kolke A. A., Zinoviev E. V., Zavatsky V. V. Biomedical cell products in patients with diabetic foot syndrome using feasibility (literature review). Wound and wounds infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2020; 7 (3): 14–19.

По данным Международной федерации диабета (IDF – International Diabetes Federation), на конец 2019 г. около 10,0 % лиц в возрасте от 20 до 79 лет страдают сахарным диабетом (СД), что соответствует 463 млн мирового населения. При этом данное заболевание

диагностировано и зарегистрировано только у 50,0 % из них. Каждый 5-й заболевший диабетом находится в возрастной категории старше 65 лет. Более чем у 1,1 млн детей и подростков в возрасте до 20 лет выявлен СД 1-го типа. Без принятия мер для борьбы с этой

пандемией к 2030 г. диабетом будут страдать 578 млн человек, а к 2045 г. данная цифра увеличится до 700 млн [1]. Синдром диабетической стопы (СДС) — одно из наиболее грозных осложнений СД, проявления которого в мире констатированы у 40–60 млн человек. Хронические и рецидивирующие трофические дефекты нижних конечностей приводят к значительному снижению качества жизни и увеличивают риск ампутации нижней конечности [1]. Та или иная форма СДС является причиной 50,0–70,0 % всех ампутаций нижних конечностей [2]. Около 30,0 % пациентов данной категории после ампутации одной нижней конечности теряют контралатеральную в течение последующих 3 лет, а 5-летняя выживаемость больных не превышает 50,0 % [3, 4]. Согласно определению международной рабочей группы по диабетической стопе (МРГДС), СДС — это инфекция, язва или разрушение тканей стопы, связанное с нейропатией и/или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в нижней конечности больного СД [5].

Основополагающим в успешном лечении таких пациентов был и остается мультидисциплинарный подход, предусматривающий участие в судьбе больного команды специалистов, состоящей из эндокринолога, терапевта, подолога, сосудистого и рентгеноваскулярного хирургов, специалиста по гнойной хирургии, хирурга амбулаторного звена. Для определения стратегически правильной и последовательной тактики лечения необходима унифицированная классификация СДС, позволяющая оценить тяжесть состояния пациента и составить план его лечения.

Одна из первых классификаций СДС была разработана В. Meggitt в 1976 г. [6]. В последующем, в силу простоты использования, получила популярность классификация СДС F. W. Wagner [7], которая и на сегодняшний день не утратила свою значимость в медицинском сообществе. Классификация, расширяющая систему Meggitt — Wagner, была принята в Техасском университете (UT — University of Texas). Она оценивает, помимо глубины язвы, наличие или отсутствие ишемии и инфекции. Однако данная классификация делит пациентов по принципу «все или ничего» — без учета степени выраженности ишемии и тяжести инфекции [8].

Свыше десяти лет известны классификации PEDIS (Perfusion, Extent, Depth, Infection, Sensation), SINBAD (Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection, and Depth) и SEWSS (Saint Elian Wound Score System), которые включают в себя многие патогенетические аспекты СДС. Тем не менее постановка диагноза с использованием данных систем в повседневной клинической практике — трудоемкий процесс. В 2014 г. международное общество сосудистых хирургов (SVS — Society for Vascular Surgery) предложило классификацию WIfI, где W — Wound (характеристика раны), I

— Ischemia (состояние кровоснабжения в нижней конечности), fI — foot Infection (выраженность инфекционного процесса), представляющую собой интегрированную дифференцированную систему подсчета для оценки раны, степени ишемии и тяжести инфекции. Это позволяет определить, а также стратифицировать риск потери конечности на фоне хронической ишемии и пользу от реваскуляризации нижней конечности в каждом конкретном случае [9].

На основании изложенного в рекомендациях МРГДС от 2019 г. предлагается использовать классификацию WIfI (сила рекомендации высокая / уровень доказательности средний) [10].

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что в популяции нейропатическая форма СДС встречается от 16,0 до 87,0 % случаев [1]. Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что пациенты с СД более подвержены поражению периферических артерий, чем пациенты без диабета [11]. Дисфункция эндотелия, характерная для гипергликемии и нарушения толерантности к глюкозе, способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [12]. Со временем нейропатическая форма СДС трансформируется в нейроишемическую, что, как следствие, приводит к усложнению алгоритма лечения данной группы больных в объеме проведения того или иного вида реваскуляризирующей операции.

Учитывая преимущественно дистальный тип поражения артериального русла у пациентов с СД, чрескожная баллонная ангиопластика является операцией, которая доказала свою эффективность и низкий риск осложнений, особенно у пациентов с отягощенным преморбидным фоном [13].

Несмотря на удовлетворительные клинические результаты, до настоящего времени у пациентов с СД остается актуальной проблема рестенозов и реокклюзий артерий нижних конечностей с развитием повторной ишемии. По данным исследования М. Meloni и соавт., 24,3 % пациентов с СД и ЗПА нуждались в повторной ангиопластике спустя 3,5 мес после первичной эндоваскулярной реваскуляризации [14]. В 5,8 % случаев при повторной ангиопластике диагностированы стеноз или окклюзия артерии, не пораженной при первичном хирургическом вмешательстве.

Таким образом, периодически публикуемые исследования предоставляют нам неопровержимые факты высокого риска рестенозов и реокклюзий артерий нижних конечностей у пациентов с СД в сроки от 3,5 до 12 мес после различного вида реваскуляризирующих операций [14]. Однако критерии, позволяющие прогнозировать сроки развития повторного гемодинамически значимого поражения у данного конкретного пациента, отсутствуют.

С учетом этих обстоятельств перед врачом остро встает вопрос о выборе варианта местного лечения ран

при СДС либо с целью подготовки трофического дефекта к пластической реконструкции, либо для стимуляции его самостоятельного заживления в максимально короткие сроки. Частота заживления язвы после реваскуляризации колеблется от 46,0 до 91,0 % [15]. Неудовлетворительными остаются и сроки до полного заживления трофических дефектов у пациентов с СДС и ЗПА. Среднее время заживления ран переднего отдела стопы составляет 147 сут, ран среднего и заднего отделов стопы — 188 и 237 сут соответственно [16].

В XIX в. наиболее распространенным подходом в лечении пациентов с диабетическими язвами был постельный режим, пока F. Treves (1853–1923) не произвел революцию и не установил три важных принципа успешного их излечения, которые не утратили своей значимости и в XXI в.: санация и удаление девитализированных тканей, разгрузка пораженной конечности и обучение пациентов культуре ухода за стопами. Сегодня эти принципы являются детерминантами успешного лечения и включают в себя тот или иной вид хирургической обработки раны, перевязочные материалы и раневые покрытия, контролирующие степень экссудации и создающие оптимальные условия для миграции клеток, разгрузку пораженной конечности, оценку состояния артерий, лечение инфекции и контроль гликемии [17].

Быстрое и экономически эффективное лечение пациентов с СДС все еще остается сложной задачей. В 2003 г. P. Sheehan и соавт. на основе результатов исследований пришли к выводу: сокращение площади диабетической язвы на 50,0 % после 4 нед лечения — надежный предиктор ее заживления в 3-месячный период, а раны, не достигшие 50,0 %-го уменьшения площади спустя 4 нед, должны быть переоценены и рассмотрены на предмет использования более сложных и высокотехнологичных методов лечения при условии отсутствия других причин, препятствующих заживлению раны. Большинство протоколов лечения СДС рекомендуют использовать стандартные методы в течение по крайней мере 28 сут, прежде чем переходить к адъювантной терапии [18].

На сегодняшний день в клинической практике разработаны и успешно применяются рекомендации и алгоритмы лечения данной категории больных, имеется широкий выбор перевязочных материалов и раневых покрытий, соответствующих концепции лечения ран протокола TIME (T — Tissue, I — Infection/Inflammation, M — Moisture balance, E — Edge of wound) [18], используются методы терапии ран отрицательным давлением и возможности регенеративной медицины. И если в отношении раневых покрытий и лечения ран в условиях отрицательного давления существует определенная ясность, то что касается возможностей регенеративной медицины и клеточных биоинженерных технологий, эффективность их

применения остается предметом дискуссий, аспекты и алгоритмы их использования не регламентированы у данной категории больных.

Более того, МРГДС в своих протоколах пока не рекомендует применение факторов роста, аутологических тромбоцитарных гелей, биоинженерных эквивалентов кожи, отдавая предпочтение стандартному протоколу местного лечения [10].

В норме заживление раны имеет четкую последовательную стадийность и начинается с миграции и пролиферации клеток в зоне повреждения, перестройки экстрацеллюлярного матрикса, а заканчивается ремоделированием вновь образованных тканей и сосудов. Эффективная репарация не состоится без своевременного и точного клеточного ответа, заключающегося в активации кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, макрофагов и тромбоцитов. Вышеперечисленные клетки вырабатывают различные факторы роста и цитокины, играющие ключевую роль в регуляции раневого процесса и достижении эпителизации [19].

Раневой процесс на фоне СД имеет определенные особенности, которые характеризуются резко выраженными микроциркуляторными расстройствами, наличием микротромбов, формированием сладж-феномена, дистрофическими и некротическими процессами, преобладанием воспалительного компонента над репаративным, ингибированием клеточной пролиферации, угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов, незавершенным фагоцитозом, высокой степенью микробной обсемененности тканей ран, снижением общей и местной иммунологической реактивности, что в итоге нарушает стадийность и продолжительность классических фаз раневого процесса [20].

В частности, исследования, проведенные в различных странах, показали, что у пациентов с СДС происходит гликозилирование коллагена. Несмотря на усиление экспрессии гена коллагена типа I, в ране полностью нарушается синтез его функциональных молекул. Физиология фибробластов также меняется. Вследствие гипоксии тканей значительно снижается уровень миграции и пролиферации фибробластов, что также приводит к снижению выработки коллагена [21].

Применение различных видов биоинженерных технологий, в том числе клеточных продуктов, оправданно в комплексном лечении пациентов с СДС и может иметь патогенетическую направленность.

Сегодня фармакологические компании предлагают широкий спектр высокотехнологичных препаратов и раневых покрытий для лечения ран: от жидкого кислорода в спрее (Granulox®, Mölnlycke, Швеция) и различных форм коллагена до амниотических мембран и раневых покрытий с использованием живых клеток (Apligraf®, Dermagraft®, Transcyte® и т.д.). Существует

более 50 видов эквивалентов кожи. На территории Российской Федерации доступно применение различных форм коллагена, дермального эквивалента, эпидермального фактора роста, что абсолютно оправдало себя в лечении пациентов с обширными ожогами и остается не до конца изученным и общепринятым в отношении больных СДС [22].

В многочисленных опубликованных исследованиях по применению биоинженерных продуктов для заживления диабетических язв данные технологии использовали преимущественно у пациентов с нейропатической формой СДС и, как правило, с поверхностными трофическими дефектами без вовлечения сухожилий, мышечных и костных структур. В группах сравнения проводили стандартное местное лечение: от влажно-высыхающих марлевых повязок с антисептиками до коллаген-альгинатных раневых покрытий. Ожидаемый конечный результат — самостоятельная эпителизация. Итог — адьювантные методы местного лечения СДС, включающие в себя культивированные кожные эквиваленты, человеческие аллогенные плацентарные мембраны, биоинженерные материалы и человеческие аллогенные кожные трансплантаты, поддерживают репаративные процессы в ранах пациентов именно с нейропатической формой СДС [23, 24].

В 2017 г. С. М. Zelen и соавт. опубликовали результаты проспективного рандомизированного контролируемого мультицентрового клинического исследования по изучению скорости, безопасности и стоимости применения бесклеточной ретикулярной аллогенной дермы человека (HR-ADM) в сравнении со стандартным лечением у пациентов с нейропатической формой СДС. Это исследование проводилось в пяти амбулаторных центрах по лечению ран в Вирджинии и Огайо, США [24]. Стандартное лечение включало в себя разгрузку пораженной конечности, коллаген-альгинатные раневые покрытия (Fibracol®, Systagenix, Великобритания) с ведением ран во влажной среде. Спустя 6 нед у 65,0 % пациентов, получавших HR-ADM в комплексе со стандартной терапией, отмечалась полная эпителизация язв по сравнению с 5,0 % пациентов, которым проводилось только стандартное лечение. Через 12 нед количество заживших язв составило 80,0 и 20,0 % соответственно. Среднее время лечения составило 40 сут для группы HR-ADM, а со стандартной терапией — 77 сут. Средняя стоимость случая лечения пациента HR-ADM со стандартной терапией и в группе сравнения составила 1475 и 963 доллара США соответственно [24].

Международная некоммерческая и независимая исследовательская издательская организация

Cochrane Wounds опубликовала систематический обзор по результатам аутодерматрансплантации и использования различных эквивалентов кожи для лечения пациентов с нейропатической формой СДС, который выполнен с участием 1655 пациентов, рандомизированных в 17 клинических испытаниях. По окончании исследований 14 авторов пришли к выводу, что, по сравнению с изолированным стандартным алгоритмом лечения, дополнительное использование эквивалентов кожи может увеличить скорость заживления диабетических язв и снизить количество ампутаций [25].

В России наибольший клинический опыт по применению клеточных продуктов у пациентов с СДС получила разработка отечественных ученых «Эквивалент дермальный ЭД». Он представляет собой гель из белков внеклеточного матрикса — коллагена I типа либо фибриногена (коммерческий препарат, приготовленный из плазмы крови человека) с дермальными фибробластами человека, заключенными внутри геля. Проведенные многочисленные клинические исследования показали эффективность использования клеточного продукта «Эквивалент дермальный ЭД» для заживления трофических язв различной этиологии и различной степени повреждения ткани [26].

Заключение

Основываясь на заключениях множества исследований, можно констатировать, что биоинженерные технологии доказали свою эффективность в лечении нейропатической формы СДС. Существенным ограничением их широкого применения в повседневной клинической практике является трудоемкость и высокая стоимость. Отсутствие регламентированных показаний и алгоритмов применения данных технологий у пациентов с СДС в одних случаях может дискредитировать методику, в других — не привести к желаемому результату. Представляется целесообразным углубленно изучить возможность применения и разработать алгоритмы использования у пациентов с нейроишемической формой СДС различной степени выраженности биоинженерных технологий, направленных на стимуляцию роста грануляционной ткани и оптимизацию сроков подготовки трофического дефекта к пластической реконструкции или на стимуляцию роста грануляционной ткани и эпителизацию с целью сокращения сроков самостоятельного заживления ран как у пациентов после реваскуляризации нижней конечности, так и у пациентов с технически неуспешной или невыполнимой сосудистой операцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
2. Patel S., Srivastava S., Singh M. R., Singh D. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomed Pharmacother*. 2019; 112: 108615.
3. Park K. H., Kwon J. B., Park J. H., et al. Collagen dressing in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 156: 107861.
4. Armstrong D. G., Wrobel J., Robbins J. M., et al. Guest editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *Int Wound J*. 2007; 4 (4): 286–287.
5. Баккер К., Апелквист Д., Липски Б. А. и др. Руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе 2015 г. по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете: достижение доказательного консенсуса (сокращенная русскоязычная версия). Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2016; 3 (2): 59–70. [Bakker K., Apelqvist D., Lipsky B. A., et al. *Guidelines and documents of the 2015 International Diabetic Foot Working Group on the Prevention and Treatment of Diabetic Foot Disorders: Achieving Evidence-Based Consensus (Abridged Russian version)* = Bakker K., Apelqvist D., Lipsky B. A. i dr. *Rukovodstvo i dokumenty Mezhnunarodnoy rabochey gruppy po diabeticeskoy stope 2015 g. po profilaktike i lecheniyu zabolevaniy stopy pri diabete: dostizheniye dokazatel'nogo konsensusa (sokrashchennaya russkoyazychnaya versiya). Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal im. prof. B. M. Kostyuchonka*. 2016; 3 (2): 59–70. (In Russ.)]
6. Meggitt B. Surgical management of the diabetic foot. *Br J Hosp Med*. 1976; 16: 227–232.
7. Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю., Егорова Д. Н., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2015; 2 (3): 63–83. [Galstyan G. R., Tokmakova A. Yu., Egorova D. N., et al. *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome* = Galstyan G. R., Tokmakova A. Yu., Yegorova D. N., i dr. *Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma diabeticeskoy stopy. Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal im. prof. B. M. Kostyuchonka*. 2015; 2 (3): 63–83. (In Russ.)]
8. Тупикин Р. С., Чибиров С. К., Зебелян А. А. и др. Современная классификация синдрома диабетической стопы SVS-WIFI. *Инновационная медицина Кубани*. 2018; (2): 73–78. [Tupikin R. S., Chibirov S. K., Zebelyan A. A., et al. *Modern classification of diabetic foot syndrome SVS-WIFI* = Tupikin R. S., Chibirov S. K., Zebelyan A. A. i dr. *Sovremennaya klassifikatsiya sindroma diabeticeskoy stopy SVSWIFI. Innovatsionnaya meditsina Kubani*. 2018; (2): 73–78. (In Russ.)]
9. Zhan L. X., Branco B. C., Armstrong D. G., Mills J. L. Sr. 2014 The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vascular Surg*. 2015; 61 (4): 939–944.
10. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. International Working Group on the Diabetic Foot; 2019.
11. Giannopoulos S., Armstrong E. J. Diabetes mellitus: an important risk factor for peripheral vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020; 18 (3): 131–137.
12. Калинин Р. Е., Сучков И. А., Мжаванадзе Н. Д. и др. Регенеративные технологии в лечении синдрома диабетической стопы. Гены и клетки. 2017; 12 (1): 15–26. [Kalinin R. E., Suchkov I. A., Mzhavanadze N. D., et al. *Regenerative technologies in the treatment of diabetic foot syndrome* = Kalinin R. E., Suchkov I. A., Mzhavanadze N. D. i dr. *Regenerativnyye tekhnologii v lechenii sindroma diabeticeskoy stopy. Geny i kletki*. 2017; 12 (1): 15–26. (In Russ.)]
13. Пасхалова Ю. С. Стратегия хирургического лечения нейроишемической формы синдрома диабетической стопы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Paskhalova Yu. S. *Strategy of surgical treatment of neuroischemic form of diabetic foot syndrome* = Paskhalova Yu. S. *Strategiya khirurgicheskogo lecheniya neuroishemicheskoy formy sindroma diabeticeskoy stopy: dis. ... kand. med. nauk*. М., 2011. (In Russ.)]
14. Meloni M., Izzo V., Giurato L., et al. Recurrence of Critical Limb Ischemia After Endovascular Intervention in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2018; 7 (6): 171–176.
15. Frykberg R. G. Management of Diabetic Foot Ulcers: A Review. *Fed Pract*. 2016; 33 (2): 16–23.
16. Pickwell K. M., Siersma V. D., Kars M., et al. Diabetic foot disease: impact of ulcer location on ulcer healing. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; 29 (5): 377–383.
17. Everett E., Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1411 (1): 153–165.
18. Schultz G. S., Sibbald R. G., Falanga V., et al. Wound bed preparation: A systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen*. 2003; 11 (Suppl 1): S1–S28.
19. Зайцева Е. Л. Клинические, морфологические и иммуногистохимические особенности репарации мягких тканей нижних конечностей у больных с синдромом диабетической стопы на фоне различных методов местного лечения: дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. [Zaitseva E. L. *Clinical, morphological and immunohistochemical features of the soft tissue repair of the lower extremities in patients with diabetic foot syndrome against the background of various methods of local treatment* = Zaitseva E. L. *Klinicheskiye, morfologicheskiye i immunogistokhimicheskiye osobennosti reparatsii myagkikh tkaney nizhnikh konechnostey u bol'nykh s sindromom diabeticeskoy stopy na fone razlichnykh metodov mestnogo lecheniya: dis. ... kand. med. nauk*. М., 2015. (In Russ.)]
20. Ефимов Е. В., Хорошкевич А. В. Особенности раневого процесса на фоне сахарного диабета. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2015; 2 (3): 30–35. [Efimov E. V., Khoroshkevich A. V. *Features of the wound process against the background of diabetes mellitus* = Yefimov E. V., Khoroshkevich A. V. *Osobennosti ranevogo protsessa na fone sakharnogo diabeta. Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal im. prof. B. M. Kostyuchonka*. 2015; 2 (3): 30–35. (In Russ.)]
21. Stupin V. A., Gabitov R. B., Sinelnikova T. G., Silina E. V. Biological mechanisms of chronic wound and diabetic foot healing: the role of collagen. *Ser J Exp Clin Res*. 2018; 19 (4): 373–382.
22. Вагнер Д. О., Зиновьев Е. В., Крылов К. М. и др. Опыт клинического применения аллогенных фибробластов у пострадавших с обширными ожогами кожи. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2018; 10 (3): 65–72. [Wagner D. O., Zinoviyev E. V., Krylov K. M., et al. *Experience in the clinical use of allogeneic fibroblasts in victims with extensive skin burns* = Vagner D. O., Zinov'yev E. V., Krylov K. M. i dr. *Opyt klinicheskogo primeneniya allogennykh fibroblastov u post-radavshikh s obshirnymi ozhogami kozhi. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova*. 2018; 10 (3): 65–72. (In Russ.)]
23. Биниенко М. А., Кошлова А. А., Давыденко В. В., Власов Т. Д.

Использование дермального эквивалента для ускорения заживления трофических язв при синдроме диабетической стопы. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2016; 175 (5): 63–68. [Binienko M. A., Kotslova A. A., Davydenko V. V., Vlasov T. D. *Using the dermal equivalent to accelerate the healing of trophic ulcers in diabetic foot syndrome* = Biniyenko M. A., Kotslova A. A., Davydenko V. V., Vlasov T. D. *Ispol'zovaniye dermal'nogo ekvivalenta dlya uskoreniya zazhivleniya troficheskikh yazv pri sindrome diabeticheskoy stopy*. Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova. 2016; 175 (5): 63–68. (In Russ.)]

24. Zelen C. M., Orgill D. P., Serena T., et al. A prospective, randomised, controlled, multicentre clinical trial examining healing rates, safety and cost to closure of an acellular reticular allogenic human dermis versus standard of care in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2017; 14 (2): 307–315.
25. Martinson M., Martinson N. A comparative analysis of skin substitutes used in the management of diabetic foot ulcers. *J Wound Care*. 2016; 25 (10): 8–17.
26. Блинова М. И., Юдинцева Н. М., Александрова О. И. и др. Клинический опыт заживления трофических язв с

использованием клеточного продукта «Эквивалент дермальный ЭД». Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015; 10 (2): 690–694. [Blinova M. I., Yudintseva N. M., Aleksandrova O. I., et al. *Clinical experience in the healing of trophic ulcers using the cell product “Dermal ED Equivalent”* = Blinova M. I., Yudintseva N. M., Aleksandrova O. I. i dr. *Klinicheskiy opyt zazhivleniya troficheskikh yazv s ispol'zovaniyem kletoch-nogo produkta “Ekvivalent dermal'nyy ED”*. Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsi-ala: problemy i puti ikh resheniya. 2015; 10 (2): 690–694. (In Russ.)]