

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ БИОПЛАСТИЧЕСКОГО КОЛЛАГЕНОВОГО МАТЕРИАЛА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ РАН



М. Д. Дибиров¹, Р. У. Гаджимурадов¹, Р. Б. Габитов¹, А. В. Глуткин²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва, Россия

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. В связи с высокой распространенностью хронических ран у пациентов с сахарным диабетом в настоящее время применение эффективного лечения для них особо актуально.

Цель. Обосновать экспериментально и клинически эффективность применения биопластического коллагенового материала «Коллост» у пациентов с хроническими раневыми дефектами, в частности при синдроме диабетической стопы.

Материал и методы. Экспериментальная часть выполнена на 72 самцах крыс на модели ишемизированной полнослойной раны кожи. Экспериментальные группы: 1 группа (контрольная, n=36) – в просвет раны помещали гидроколлоидную повязку, во 2 группе (опытная, n=36) после формирования ран вводили однократно внутриточно в края раны 7% гель Коллост и заполняли гелем просвет раны.

Клиническая часть. Пациенты методом простой рандомизации были распределены на две группы: 1 группа (сравнения) включала 35 (49,3%) пациентов, получавших стандартное лечение диабетической стопы (хирургическая обработка, гидроколлоидные повязки, ортопедическая разгрузка стопы, консервативная общая и диабетическая фармакотерапия); 2 группа (основная) составила 36 (50,7%) пациентов, стандартное лечение которых было дополнено местным применением коллагенового биоматериала Коллост.

Результаты. Использование нативного коллагена в комплексном лечении синдрома диабетической стопы способствует более быстрому и эффективному заживлению хронического раневого дефекта.

Выводы. Экспериментально и клинически обосновано применение биопластического коллагенового материала у пациентов с хроническими раневыми дефектами, в частности при синдроме диабетической стопы.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, рана, язва, коллаген, Коллост.

Для цитирования: Экспериментально-клиническое обоснование ранозаживляющего действия биопластического коллагенового материала в лечении хронических ран / М. Д. Дибиров, Р. У. Гаджимурадов, Р. Б. Габитов, А. В. Глуткин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 1. С. 23-30. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-1-23-30>.

Введение

В настоящее время во всем мире широко распространена проблема заболеваемости сахарным диабетом (СД) и ухудшения состояния здоровья ввиду сопутствующих осложнений. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 г. СД будут иметь 578 млн человек, а к 2045 г. – 700 млн, однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 типа. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ – не менее 9 млн человек (около 6% населения), что представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочной перспективы, поскольку у значительной части пациентов данное заболевание остается недиагностированным, следовательно, они не получают лечения, имеют высокий риск развития сосудистых осложнений [1].

Основное место среди осложнений сахарного диабета занимает синдром диабетической стопы (СДС), при котором происходят патологические изменения периферической нервной системы,

артериального и микроциркуляторного русла, представляющие непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы [2].

По данным ряда эпидемиологических исследований, частота образования язвы стопы у пациентов с СД («первичная заболеваемость») за год составляет от 1 до 4,1%, а распространенность этого осложнения колеблется от 4 до 10%. Наиболее тяжелый и затратный исход СДС – ампутация нижней конечности, которая у пациентов с СД проводится в 10-30 раз чаще по сравнению со всем населением в целом, смертность же в течение первого года после ампутации составляет от 13 до 40%, в течение трех лет – от 35 до 65%, в течение 5 лет – 39-80% [3].

В числе важнейших вопросов современной хирургии СДС – лечение трофических дефектов кожи, что обусловлено следующими критериями: актуальностью, неоднозначностью патогенеза трофических язв, склонностью к рецидивированию и увеличению площади поражения, устойчивостью к консервативному лечению, сложностью и длительностью лечения, большими экономическими затратами на лечение, ухудшением качества жизни пациентов [4]. Процесс эпителизации язвенных дефектов при СДС

включает сложный и многогранный арсенал использования медицинских изделий и лекарственных препаратов, что обусловлено нарушением со стороны иммунной системы, местной гемодинамики, недостаточной выработкой местного внеклеточного матрикса (коллагена) [5].

Однако нерешенный вопрос – применение патофизиологически направленной коррекции язвенных дефектов. Как показывает практика, даже при выборе врачом соответствующей тактики ведения пациента с СДС заживления язвы может не произойти в ожидаемые сроки [6].

Медицинские изделия, получаемые на основе коллагена, уже имеют внушительную клиническую практику и, соответственно, большие перспективы в части эффективной стимуляции регенераторной и пролиферативной фазы раневого процесса [7, 8]. Коллаген I типа – внеклеточный матриксный белок и один из наиболее распространенных структурных элементов в большинстве тканей, обеспечивает высокоэффективный скаффолд, на котором клетки могут развиваться через клеточный хемотаксис и образование капилляров [9].

Несомненно, значимость и эффективность биопластического материала в лечении острых и хронических ран подтверждается многими исследованиями [10, 11, 12], однако отсутствуют данные об экспериментально-клиническом обосновании использования биопластического коллагенового материала в лечении труднозаживающих ран, что признано актуальным и экономически важным аспектом в лечении пациентов с СДС в настоящее время.

Цель работы – оценить ранозаживляющее действие биопластического коллагенового материала I типа при лечении хронических ран и обосновать его применение на модели труднозаживающей раны в эксперименте.

Материал и методы

Экспериментальная часть исследования выполнена на 72 самцах крыс популяции SD, массой тела 300–350 г. Моделирование ишемизированной полнослойной раны кожи проводилось по отработанной методике [13]. После внутрибрюшинного введения золазепам, тилетамин (по 15 мг/кг каждого) и 5 мг/кг ксилазина, после подготовки кожи спины вдоль позвоночника делали 2 продольных разреза кожи на полную толщину и отсекали кожу от подлежащей ткани, тем самым формируя лоскут шириной 3 см и длиной 10 см. Под лоскут подкладывали силиконовую пластину (0,5×30×100 мм) и сшивали края ран полиглактиновой нитью (Vicryl, Ethicon, США). По середине длины и в 6 мм от краев сформированного ишемизированного лоскута биопсийным ножом формировали 2 полнослойные раны диаметром 6 мм.

Были сформированы следующие экспериментальные группы: 1 группа (контрольная, n=36) – в просвет ран помещали гидроколлоидные повязки (Colorast, Дания), которые формировали в кружки диаметром 6 мм. Во 2 группе (опытная группа, n=36) после формирования ран

вводили однократно внутривенно в края раны (4–5 уколов) 7% гель Коллост (Россия) при помощи инъекционных шприцев с иглами G29–30, а также заполняли гелем просвет раны из расчета 0,1–0,2 мл геля на рану. Перед процедурой разогревали 7% гель Коллост в водяной бане до температуры 37±1°C, но не выше 40°C. Во всех группах после формирования дефекта на кожу вокруг раны наносили мастиковый сандарочный клей (Kryolan, Германия) для обеспечения фиксации адгезивной повязки и накладывали собственно повязку Hydrofilm (Hartmann, США). Поверх повязки Hydrofilm наносили фиксирующую повязку «Бинтли» (ООО «ГК Пальма», Россия), препятствовавшую повреждению пленки и расчесыванию ран.

Крыс ежедневно осматривали и регистрировали целостность швов и повязок. Повязки меняли по мере необходимости, но не реже одного раза в три дня. При смене повязок пленку Hydrofilm не заменяли, чтобы не нарушать целостность тканей раны.

Крыс (по 12 отобранных методом рандомизации особей из каждой группы на временную точку) подвергали эвтаназии через третьи, седьмые и 14-е сутки после создания дефекта кожи. Для гистологического исследования иссекали одну из ран и окружающую ее неповрежденную ткань (≈5 мм). В рамках гистологического исследования тканей ран оценивали степень эпителизации, выраженность других элементов репарации и воспаления, иммуногистохимическими методами – число миофибробластов, M2-макрофагов, васкуляризацию.

Для оценки динамики заживления ран у крыс через 14-е сутки после создания дефекта регистрировали площадь ран методом фотопланиметрии. Раны фотографировали каждый второй день после создания дефекта, для этого крыс фиксировали руками, снимали покрывающую рану повязку (но не пленку Hydrofilm), располагали в плоскости раны линейку с миллиметровой шкалой и делали цифровой фотоснимок раны. Анализ изображений проводили с использованием программного обеспечения ImageJ (NIH, США).

Обращение с животными в исследовании соответствовало нормам Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, эксперимент выполнен с разрешения комиссии по биоэтике ООО «НИИ Митоинженерии МГУ» (протокол № 131 от 31.05.18).

Клиническая часть работы выполнена на ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева».

Проведен сравнительный анализ результатов лечения 71 пациента с СДС. Путем простой рандомизации (случайным образом) пациенты (71 чел.) были разделены на следующие группы: 1 группа (группа сравнения) включала 35 (49,3%) пациентов (19 мужчин и 16 женщин), получавших стандартное лечение диабетической стопы (хирургическая обработка, гидроколлоидные повязки, ортопедическая разгрузка стопы, консервативная общая и диабетическая

фармакотерапия). 2 группа (основная группа) составила 36 (50,7%) пациентов (18 мужчин и 18 женщин), стандартное лечение которых было дополнено местным применением в соответствии с инструкцией медицинского изделия коллагенового биоматериала Коллост в разных формах (гель, мембрана, шарики, порошок). Межгруппового различия по возрасту не обнаружено ($p=0,102$). В стационаре лечились 42 (59,2%) пациента, амбулаторно – 29 (40,9%).

Обследование выполнялось на первые, седьмые, 14-е, 28-е сутки от момента рандомизации. Заполнялась регистрационная карта, которая включала паспортные данные, подробный анамнез и жалобы; социальный и функциональный статус пациента, рост, вес, индекс массы тела, сопутствующие и перенесенные сердечно-сосудистые заболевания; оценку проводимой терапии, артериального давления, частоты сердечных сокращений, состояния раны с измерением ее длины, ширины, глубины, площади и объема, уровня глюкозы крови. При поступлении всем пациентам проводили рентгенографию стопы в двух проекциях, микробиологическое (бактериологическое) исследование отделяемого из раны; оценку состояния макро- и микрогемодинамики (ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей, оксиметрия); а также лабораторное обследование, включающее определение уровня гликозилированного гемоглобина наряду со скрининговыми показателями клинического и биохимического анализа крови.

При анализе факторов риска, влияющих на тяжесть СДС – артериальная гипертензия, индекс массы тела, курение, наличие в анамнезе инфаркта или инсульта, применение сосудистых препаратов, определение глюкозы, гликированного гемоглобина, холестерина – достоверных различий по представленным признакам не наблюдалось.

При этом следует отметить, что фоново на момент рандомизации у пациентов основной группы чаще назначалась инсулинотерапия (в 1,86 раза), что может говорить о более тяжелом течении СД, длительность которого была на год больше ($p>0,05$), а СДС – на 1 месяц ($p>0,05$); чаще были в анамнезе острые сердечно-сосудистые события (в 1,7 раза), в 1,21 раза реже проводили сосудистую терапию относительно группы сравнения ($p>0,05$).

Критерии включения: возраст (18-80 лет), не заживающая не менее 6 недель трофическая язва СДС на фоне СД 2-го типа, глубина поражения исследуемой язвы – Wagner II-III, подписанное пациентом добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из группы исследования: пациенты с СДС Wagner I, IV, V, с раной, существующей менее 1,5 месяца, при обнаружении персистенции *Ps. Aeruginosa* или анаэробной инфекции в ране, диагностировании критической ишемии нижних конечностей, гипергликемии выше 14 ммоль/л, дефиците питания с индексом массы тела (ИМТ) ниже 20 кг/м², пациенты с толерантными к проводимой терапии хроническими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации. Наличие наследственных заболеваний соединительной ткани, злокачественных опухолей, инфекционных заболеваний, отягощенный аллергоанамнез, беременность или лактация, наркозависимость в анамнезе.

Для определения ширины, длины, площади, объема поражения кожных покровов тела использовали компьютерное приложение V2F (v2f-v.1.01.apk) (рис. 1), а также использовали планиметрический метод. Для определения глубины язвы использовали классификацию F. W. Wagner.

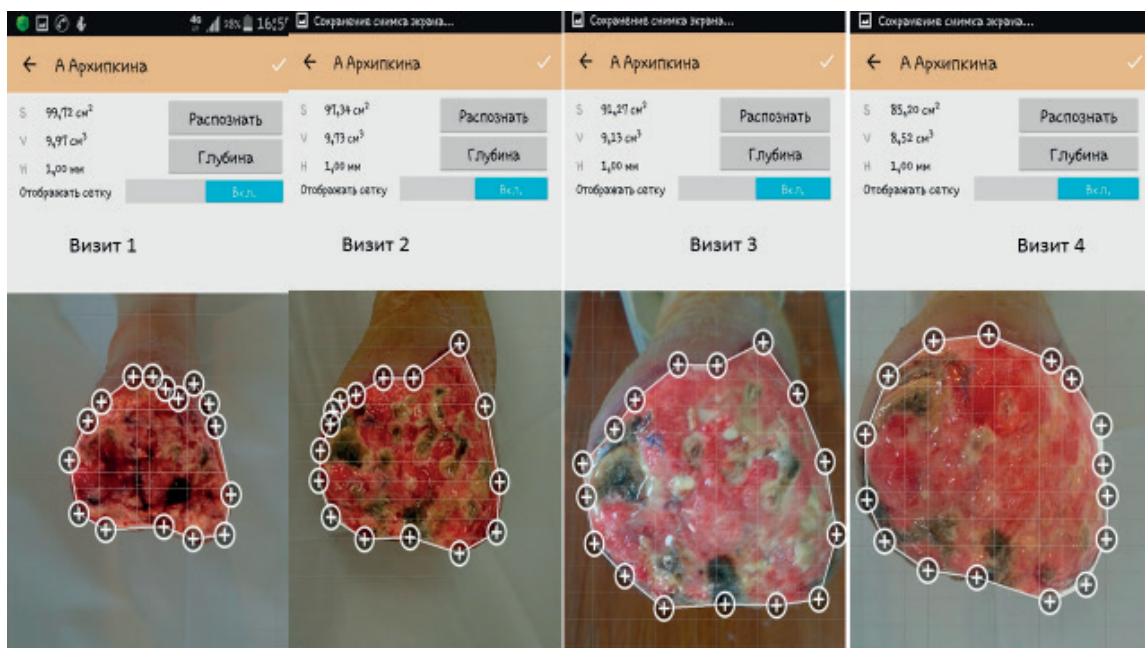


Рисунок 1. – Оценка раны в компьютерном приложении V2F
Figure 1. – Wound assessment in the V2F computer application

При местном лечении в контрольной группе осуществляли: хирургическую обработку раны, использовали гидроколлоидные и мазевые повязки, проводили ортопедическую разгрузку стопы, консервативную общую и диабетическую фармакотерапию.

Статистический анализ экспериментальных данных выполняли при помощи программно-обеспечения Prism, версия 8.1 (GraphPad, США) методом двухфакторного (факторы «группа» и «срок») дисперсионного анализа, при необходимости – после преобразования данных в логарифмы для соблюдения гетероскедастичности и нормальности. Для попарных сравнений использовали критерии Сидака или Тьюки. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего плюс-минус стандартная ошибка среднего. При статистическом анализе клинических данных использовалась программа Statistica 10.0 (Statsoft Inc, US). Для проверки гипотезы о нормальности распределения признака применялся критерий Шапиро-Уилка. При распределении, отличающемся от нормального, данные репрезентированы в виде: Me (25-75%), где Me – медиана, (25-75%) – (25 процентиль – 75 процентиль). При попарном сравнении независимых выборок применялся критерий Манна-Уитни, при сравнении зависимых выборок – критерий Вилкоксона. За уровень статистической значимости принималось значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характер изменения со стороны размеров ран в эксперименте представлен на рисунке 2. По данным фотопланиметрического измерения

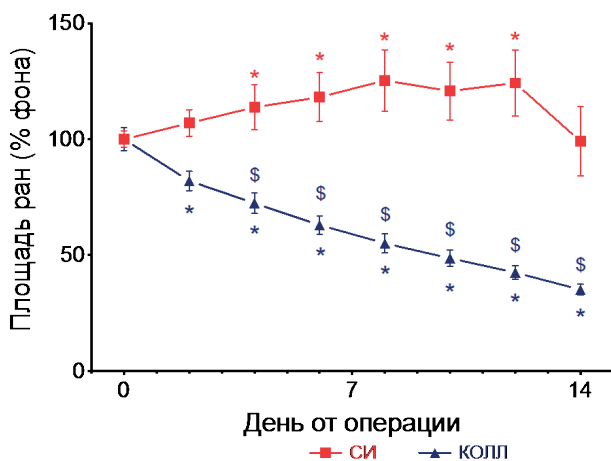


Рисунок 2. – Характеристика площади ишемизированных ран у крыс, получавших коллаген (КОЛЛ) или «стандартное» медицинское изделие (СИ)

Статистика: \$ – $p < 0,05$ по отношению к «СИ», # – $p < 0,05$ по сравнению с величинами в день формирования дефекта, тест Сидака

Figure 2. – Characteristics of the area of ischemic wounds in rats, treated with collagen (CALL) or «standard» medical device (SI)
Statistics: \$ – $p < 0.05$ in relation to «SI», # – $p < 0.05$ in comparison with the values on the day of the defect formation, Sidak's test

площади ран, через 14 суток от воспроизведения раны у животных, получавших биопластический материал, площадь ран статистически значимо снижалась – с $29,6 \pm 1,4$ мм² до $10,4 \pm 0,7$ мм² (на $64 \pm 2\%$, $p < 0,05$). У крыс на фоне применения медицинского изделия сравнения площадь ран изменялась незначительно и к 14 суткам после создания дефекта была только на $2 \pm 1,5\%$ ниже, чем в день создания дефекта (рис. 2). В вариabельность данных о площади ран значимый вклад вносили факторы «Группа» ($F_{1,22} = 26,36$, $p < 0,0001$), срок ($F_{7,154} = 10,13$, $p < 0,0001$) и их взаимодействие ($F_{7,154} = 18,39$, $p < 0,0001$).

При гистологическом исследовании выявлено, что эпителизация ран крыс через третьи, седьмые и 14-е сутки после создания дефекта полностью согласуется с данными фотопланиметрического исследования. Заживление ран крыс, получавших коллагеновый биоматериал, прогрессивно увеличивается со временем и к 14 суткам составляла $97 \pm 3\%$, а раны животных, получавших «стандартное» лечение, начинали покрываться новообразованным эпителием значительно позже, к 14 суткам наблюдения эпителизация составляла только $28 \pm 8\%$. В целом вариabельность данных об эпителизации определялась факторами «Группа» ($F_{1,66} = 35,05$, $p < 0,0001$) и «Срок» ($F_{2,66} = 33,08$, $p < 0,0001$), а также их взаимодействием ($F_{2,66} = 11,33$, $p < 0,0001$), что отражает разную динамику процесса эпителизации ран у животных двух групп: репарация раны крыс на фоне «стандартного» лечения была значительно замедлена.

При использовании биопластического материала на ранних сроках заживления у крыс обнаруживали высокую васкуляризацию грануляционной ткани, которая резко снижалась по мере созревания сосудов и деградации их «избыточного» количества. У животных, получавших медицинское изделие сравнения, васкуляризация на третий день после операции практически отсутствовала (как и сама грануляционная ткань), а на более поздних сроках – не отличалась от показателей у крыс опытной группы. Значимое влияние на вариabельность данного показателя оказывало только взаимодействие факторов «Группа×Срок» ($F_{2,30} = 7,05$, $p = 0,0031$), а влияние факторов «Группа» ($F_{1,30} = 3,15$, $p = 0,0859$) и «Срок» ($F_{2,30} = 2,10$, $p = 0,1398$) не достигало уровня статистической значимости.

На фоне применения коллагена увеличивалось число M2 макрофагов в тканях ран крыс, было статистически более значимо, чем в группе со «стандартным» лечением на ранних сроках ранозаживления (3-и сутки), а через 7 и 14 дней после создания дефекта кожи их количество было сходным. В целом вариabельность этого показателя значимо зависела от фактора «Группа» ($F_{1,30} = 10,91$, $p = 0,0025$) и взаимодействия «Группа×Срок» ($F_{2,30} = 8,50$, $p = 0,0012$), а влияние фактора «Срок» приближалось, но не достигало уровня статистической значимости ($F_{2,30} = 3,15$, $p = 0,0574$). Число миофибробластов в тканях ран у крыс двух групп не различалось ($F_{1,30} = 0,76$, $p = 0,3895$), увеличивалось со време-

нем ($F_{2,30}=10,88$, $p=0,0003$) со сходной для двух групп динамикой ($F_{2,30}=0,04$, $p=0,9576$).

При клиническом исследовании исходные размеры дефекта тканей в обеих группах были статистически однородными ($p>0,05$). В группе пациентов, использовавших биопластический материал, площадь раны уменьшилась с $13,5 \text{ см}^2$ на 1 визите до $10,6 \text{ см}^2$ на 2 визите (в 1,27 раза), $6,3 \text{ см}^2$ на 3 визите (в 2,14 раза) и до $2,1 \text{ см}^2$ на 4 визите (в 6,43 раза). В группе сравнения площадь уменьшалась с $12,6 \text{ см}^2$ на 1 визите до $12,5 \text{ см}^2$ на 2 визите (в 1,01 раза), $10,0 \text{ см}^2$ на 3 визите (в 1,26 раза) и до $7,0 \text{ см}^2$ на 4 визите (в 1,80 раза).

Статистически значимое межгрупповое различие зарегистрировано на 4 визите, при котором площадь раны в группе сравнения в среднем была в 3,33 раза больше, чем в группе Коллост ($p<0,05$), соответственно. На 2 и 3 визитах статистически значимых различий не получено, несмотря на то, что площадь раны (язвы) у пациентов с СДС в группе сравнения была в 1,18 раза и в 1,59 раза больше, соответственно. Таким образом, введение биоматериала в комплексное лечение пациентов с СДС статистически достоверно приводило к существенному сокращению площади язвенного поражения через 28 дней лечения.

Полная эпителизация раны к 28 суткам была зарегистрирована в 11 случаях (15,5%), в том числе в 8 случаях – в группе использования геля (22,2%) и у 3 пациентов группы сравнения (8,6%). Несмотря на имеющееся различие (в 2,58 раза), межгрупповая разница не установлена ($p>0,05$) (табл.).

Отсутствие эпителизации или заживление площади раны менее чем на 25% от первоначальной к 28 суткам было зарегистрировано в 15 случаях (21,1%), в том числе в 3 случаях – в группе комбинированного лечения (8,3%) и у 12 пациентов группы сравнения (34,3%). Несмотря на имеющееся различие в 4,13 раза, статистически межгрупповая разница также не установлена ($p>0,05$).

В то же время при одновременной оценке частоты случаев полной эпителизации, безре-

зультатного лечения и промежуточного (среднего) результата лечения получена статистически значимая разница между группами, демонстрирующая эффективность биоматериала на основе коллагена I типа ($p=0,006$) (рис. 3).

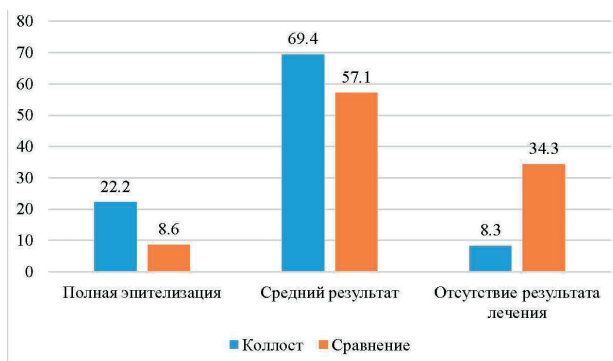


Рисунок 3. – Результаты лечения в обеих группах (в %; $p<0,05$, $\times 2$)

Figure 3. – The results of treatment in both groups (in %; $p<0.05$, $\times 2$)

Таким образом, назначение биоматериала в рамках стандартной терапии СДС приводило уже через месяц лечения к увеличению частоты случаев полной эпителизации раны в 2,58 раза при одновременном уменьшении частоты случаев безрезультатного лечения в 4,13 раза.

Известно, что для восстановления целостности поврежденной кожи на разных стадиях заживления язвы клеткам необходимо нормальное микроокружение, способствующее их миграции, закреплению, пролиферации и дифференцировке, а в организме за создание такого микроокружения отвечают белки внеклеточного матрикса – коллаген I типа, фибронектин, фибриноген, фибрин и витронектин, причем коллаген I типа наиболее обильно представлен внеклеточным матриксом кожи [14]. Наши данные демонстрируют в эксперименте, что использование биопластического материала приводит к высокой васкуляризации грануляционной ткани и избыточному ее количеству, а, следовательно, ускорению неоваскулогенеза, что объясняется формированием внеклеточного матрикса за счет коллагена I типа.

Известно, что для эффективного синтеза АТФ в цикле трикарбоновых кислот требуется достаточное количество кислорода, поэтому любое нарушение доставки кислорода к клеткам в результате поражения артериальной стенки (атеросклероз, сахарный диабет), нестабильного артериального давления (нарушения ритма сердца, снижение сердечного выброса), газообмена (хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма), гиперкапнии (варикозная болезнь, посттромбофлебитический синдром) неминуемо переключает гликолиз с аэробного на анаэробный, что ведет к снижению в несколько раз синтеза АТФ и, соответ-

Таблица. – Частота случаев полной эпителизации раны в обеих группах

Table. – The frequency of cases of complete epithelialization of the wound in both groups

Критерий	Значения	Группа		Всего	
		Коллост	Сравнение		
Полная эпителизация	нет	Абс.	28	32	60
		% эпители.	46,7%	53,3%	100,0%
		% группа	77,8%	91,4%	84,5%
	да	Абс.	8	3	11
		% эпители.	72,7%	27,3%	100,0%
		% группа	22,2%	8,6%	15,5%
Итого	Абс.	36	35	71	
	% эпители.	50,7%	49,3%	100,0%	
	% группа	100,0%	100,0%	100,0%	

ственно, коллагена, что можно рассматривать как основной патофизиологический механизм образования трофических язв и хронических ран, особенно при СДС [15].

При дополнении к основным методов лечения биопластического коллагенового материала у пациентов с СДС происходит безопасное ускорение заживления раневых поверхностей и увеличивается число благоприятных результатов за счет восстановления ишемизации и энергодефицита, сокращения фаз заживления раны.

Таким образом, использование нативного коллагена I типа позволяет привести хронический процесс к физиологическому процессу ранозаживления, который является важнейшей комплексной реакцией организма на повреждение.

Выводы

1. Применение биопластического материала в эксперименте приводит к сокращению площади

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № S1-1. – С. 1-144. – doi: 10.14341/DM20171S8.
2. Синдром диабетической стопы: междисциплинарная проблема / Г. Н. Бельская [и др.] // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, спец. вып. – С. 89-90.
3. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в российской федерации по данным федерального регистра больных сахарным диабетом (2013-2016 гг.) / Г. Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 170-177. – doi: 10.14341/DM9688.
4. Синдром диабетической стопы. Стационарзамещающая методика на основе fast track-хирургии / К. А. Корейба [и др.] // Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2019. – № 1-2. – С. 72-79. – doi: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-72-79.
5. Сравнительная оценка эффективности применения эквивалента дермального при нейропатической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы / А. А. Коцлова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 62-71. – doi: 10.21688/1681-3472-2016-3-62-71.
6. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections / B. A. Lipsky [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 54, № 12. – P. 132-173. – doi: 10.1093/cid/cis346.
7. Fitzgerald, R. H. Collagen in Wound Healing: Are We Onto Something New or Just Repeating the Past? / R. H. Fitzgerald, J. S. Steinberg // The Foot and Ankle Online Journal. – 2009 – Vol. 2, № 9. – P. 362-373.
8. Клиническая эффективность биопластического коллагенового материала «Коллост» у детей с термической травмой (многоцентровое исследование) / Л. И. Будкевич [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 34-44. – doi: 10.30946/2219-4061-2018-8-3-34-44.

раны, высокой васкуляризации грануляционной ткани, увеличению числа M2-макрофагов.

2. Применение биоматериала в комплексном лечении СДС позволяет приводить к более быстрому, эффективному и безопасному заживлению язвенного дефекта (увеличивает успешность лечения в 1,7 раза, с 43 до 72% вне зависимости от длительности язвенности). Полная эпителизация дефекта достигнута в 2,6 раза чаще на фоне сокращения в 4 раза частоты случаев безрезультатного лечения), что обуславливает снижение количества осложнений, сокращение сроков лечения, улучшение качества жизни пациентов.

3. Экспериментально-клинически обосновано использование нативного коллагена I типа при лечении хронических ран, через механизмы стабилизации кислородного баланса в тканях, формирования внеклеточного матрикса, ускорение неоваскулогенеза.

9. Functionalization of soft materials for cardiac repair and regeneration / D. Kuraitis [et al.] // Critical Reviews in Biotechnology. – 2019. – Vol. 39, № 4. – P. 451-468. – doi: 10.1080/07388551.2019.1572587.
10. Глуткин А. В. Первый опыт использования в Беларуси коллагенового биоматериала у детей раннего возраста при локальных термических ожогах кожи / А. В. Глуткин // Хирургия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 91-98.
11. Биопластический коллагеновый материал «Коллост» при лечении ожоговой травмы / Л. И. Будкевич [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 92-97. – doi: 10.17691/stm2020.12.1.12.
12. Эффективность и безопасность местного применения коллагенового биоматериала в комплексном лечении синдрома диабетической стопы (итоги многоцентрового рандомизированного клинического исследования) / В. А. Ступин [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2018. – № 6. – С. 91-100. – doi: 10.17116/hirurgia2018691-100.
13. Demonstration of the rat ischemic skin wound model / A. N. Trujillo [et al.] // Journal of Visualized Experiments. – 2015. – Vol. 98. – Art. e52637. – doi: 10.3791/52637.
14. Максимова, Н. В. Оценка клинико-экономической эффективности применения биопластического материала Коллост в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы / Н. В. Максимова, Ю. А. Крстич, В. А. Ступин // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 59-66.
15. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью: клиническое руководство / С. А. Румянцева [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Миттель Пресс, 2016. – 375 с.

References

1. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, Peterkova VA, Smirnova OM, Starostina EG, Surkova EV, Sukhareva OY, Tokmakova AY, Shamkhalova MS, Jarek-Martynova IR, Beshlieva DD, Bondarenko ON, Volevodz NN, Grigoryan OR, Esayan RM, Ibragimova LI, Kalashnikov VY, Lipatov DV, Shestakova EA. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bolnym saharным диабетом [Standards of specialized diabetes care] *Saharnyj diabet* [Diabetes mellitus]. 2019;22(S1-1):1-121. (Russian).

2. Belskaja GN, Sergienko DA, Pavlov JuI, Krochek IV. Sindrom diabeticheskoy stopy: mezhdisciplinarnaya problema [Diabetic foot syndrome: an interdisciplinary problem]. *Rossiyskiy zhurnal boli* [Russian Journal of Pain]. 2019;17 (Spec No):89-90. (Russian).
3. Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV, Serkov AA, Egorova DN, Artemova EV, Shestakova MV, Dedov II. Jependemiologiya sindroma diabeticheskoy stopy i amputacij nizhnih konechnostej v rossijskoj federacii po dannym federalnogo registra bolnyh sahnym diabetom (2013-2016 gg.) [Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian federation according to the Federal Diabetes Register (2013-2016)]. *Sahnnyj diabet* [Diabetes mellitus]. 2018;21(3):170-177. doi: 10.14341/DM9688. (Russian).
4. Korejba KA, Minabutdinov AR, Tueshev LM, Nuretdinov AR, Lukin PS. Sindrom diabeticheskoy stopy. Stacionarzameshhajushhaja metodika na osnove fast track-hirurgii [Diabetic foot syndrome. Replacement for inpatient treatment technique based on the fast track surgery]. *Stacionarozameshhajushhie tehnologii: Ambulornaya hirurgiya* [Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery]. 2019;(1-2):72-79. doi: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-72-79. (Russian).
5. Kotslova AA, Binienko MA, Galileeva AN, Yudinseva NM, Sheyanov SD, Davidenko VV, Vlasov TD. Sravnitel'naja ocenka jeffektivnosti primenenija jekviv-alenta dermalnogo pri neyropaticheskoy i neyroishemicheskoy formah sindroma diabeticheskoy stopy [Comparative evaluation of dermal equivalent effectiveness in neuropathic and neuroischemic form of diabetic foot syndrome]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* [Circulation Pathology and Cardiac Surgery]. 2016;20(3):62-71. (Russian).
6. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):e132-73. doi: 10.1093/cid/cis346.
7. Fitzgerald RH, Steinberg JS. Collagen in Wound Healing: Are We Onto Something New or Just Repeating the Past? *The Foot and Ankle Online Journal*. 2009;2(9):362-373.
8. Budkevich LI, Kovalchuk VI, Glutkin AV, Brazol MA, Mirzoyan GV, Gnipov PA, Salistyj PV, Chekinev YuV, Shmyri AA, Gabitov RB. Klinicheskaja jeffektivnost bioplasticheskogo kollagenovogo materiala "Kollost" u detej s termicheskoy travmoy (mnogocentrovoe issledovanie) [Clinical efficiency of bioplastic collagen material "collost" in children with thermal injury (multicenter study)]. *Rossiyskiy vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii* [Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care]. 2018;8(3):34-44. doi: 10.30946/2219-4061-2018-8-3-34-44. (Russian).
9. Kuraitis D, Hosoyama K, Blackburn NJR, Deng C, Zhong Z, Suuronen EJ. Functionalization of soft materials for cardiac repair and regeneration. *Crit Rev Biotechnol*. 2019;39(4):451-468. doi: 10.1080/07388551.2019.1572587.
10. Hlutkin A. Pervyj opyt ispolzovanija v Belarusi kollagenovogo biomateriala u detej rannego vozrasta pri lokalnyh termicheskikh ozhogah kozhi [The first experience application in Belarus the collagen biomaterial in early age children with local thermal skin burns]. *Hirurgija. Vostochnaja Evropa* [Surgery. Eastern Europe]. 2016; 5(1):91-98. (Russian)
11. Budkevich LI, Mirzoyan GV, Gabitov RB, Brazol MA, Salistyj PV, Chikinev YV, Shmyrin AA, Glutkin AV. Bioplasticheskij kollagenovij material "Kollost" pri lechenii ozhogovoj travmy [Collost bioplastic collagen material for the treatment of burns]. *Sovremennye tehnologii v medicine* [Modern Technologies in Medicine]. 2020;12(1):92-97. doi: 10.17691/stm2020.12.1.12.
12. Stupin VA, Silina EV, Gorskij VA, Gorjunov SV, Zhidkih SYu, Komarov AN, Sivkov AS, Gabitov RB, Zolotareva LS, Sinelnikova TG, Barancevich ER, Bogomolov MS, Korejba KA, Bogdanov EA, Krivihin VT, Bakunov MYu, Eliseeva ME, Krivihin DV. Jeffektivnost i bezopasnost mestnogo primenenija kollagenovogo biomateriala v kompleksnom lechenii sindroma diabeticheskoy stopy (itogi mnogocentrovogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovanija) [Efficacy and safety of collagen biomaterial local application in complex treatment of the diabetic foot syndrome (final results of the multicenter randomised study)]. *Hirurgija. Zhurnal im. N. I. Pirogova* [Pirogov Russian Journal of Surgery]. 2018;6:91-100. doi: 10.17116/hirurgia2018691-100. (Russian).
13. Trujillo AN, Kesl SL, Sherwood J, Wu M, Gould LJ. Demonstration of the rat ischemic skin wound model. *J Vis Exp*. 2015;(98):e52637. doi: 10.3791/52637.
14. Maksimova NV, Krstich YuA, Stupin VA. Ocenka kliniko-jekonomicheskoy jeffektivnosti primenenija bioplasticheskogo materiala Kollost v lechenii pacientov s sindromom diabeticheskoy stopy [The Pharmacoeconomic Analysis of Collost Bioplastic Material in Patients with Diabetic Foot]. *Medicinskie tehnologii. Ocenka i vybor* [Medical Technologies. Assessment and Choice]. 2017;27(1):59-66. (Russian).
15. Rumjanceva SA, Stupin VA, Oganov RG, Afanasev, VV, Silina, EV. Teoriya i praktika lechenija bolnyh s sosudistoj komorbidnostju: klinicheskoe rukovodstvo. 2nd ed. Moskva : Mittel Press; 2016. 375 p. (Russian).

EXPERIMENTAL AND CLINICAL JUSTIFICATION WOUND-HEALING EFFECT OF BIOPLASTIC COLLAGEN MATERIAL IN THE TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS

M. D. Dibirov¹, R. U. Gadzhimuradov¹, R. B. Gabitov¹, A. V. Hlutkin²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Due to the high prevalence of chronic wounds in patients with diabetes mellitus, the use of effective treatment for them is currently very important.

Aim. To substantiate the effectiveness of the bioplastic collagen material "Collost" application in patients with chronic wounds, particularly in those with diabetic foot syndrome.

Material and methods. Experimental part: The experiment was performed on 72 male rats using the models of ischemic full-layer skin wound. The experimental groups included group 1 (control, n=36), in which a hydrocolloid dressing was placed in the wound lumen, and group 2 (experimental, n=36) where, after the formation of wounds, 7% Collost gel was injected once intradermally into the wound edges and the wound lumen was filled with the gel.

Clinical part: The patients were divided by simple randomization into two groups: group 1 (comparison) included 35 (49.3%) patients who received standard treatment for diabetic foot (surgical treatment, hydrocolloid dressings, orthopedic foot relief, conservative general and diabetic pharmacotherapy); group 2 (main) consisted of 36 (50.7%) patients, whose standard treatment was supplemented with local application of the Collost collagen biomaterial.

Results. The use of bioplastic collagen material in patients with chronic wound defects, in particular in diabetic foot syndrome, is experimentally and clinically justified.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, wound, ulcer, collagen, Collost

For citation: Dibirov MD, Gadzhimuradov RU, Gabitov RB, Hlutkin AV. Experimental and clinical justification wound-healing effect of bioplastic collagen material in the treatment of chronic wounds. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(1):23-30. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-1-23-30>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

Дибиров Магомед Дибирович / Dibirov Magomed

Гаджимурадов Расул Увайсович / Gadzhimuradov Rasul, e-mail: rasuldok@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-1552-4806

Габитов Руслан Борисович / Gabitov Ruslan, e-mail: dr.gabitov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1552-4806

*Глуткин Александр Викторович / Hlutkin Aliaksander, e-mail: glutkinalex@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2058-7174

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 06.01.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 21.01.2021