

## Сравнительная оценка эффективности применения эквивалента дермального при нейропатической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы

© Коцлова А.А.<sup>1,2</sup>, Биниенко М.А.<sup>1,3</sup>, Галилеева А.Н.<sup>1</sup>, Юдинцева Н.М.<sup>4</sup>, Шеянов С.Д.<sup>2</sup>, Давыденко В.В.<sup>1</sup>, Власов Т.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Городская больница № 14, 198099, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Госпиталь для ветеранов войн, 193079, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Институт цитологии Российской академии наук, 194064, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 5 августа 2016 г. Принята к печати 23 сентября 2016 г.

Для корреспонденции: Коцлова Анна Аликовна, paulownia@gmail.com

<b>Цель</b>	Оценка и сравнение эффективности применения эквивалента дермального для заживления язв при нейропатической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы по сравнению со стандартным лечением.
<b>Методы</b>	В исследование включены 60 пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы, проходивших лечение в 2013–2016 гг. в отделениях гнойной хирургии Госпиталя для ветеранов войн и Городской больницы № 14 (Санкт-Петербург, Россия). На основании объективных данных инструментальных методов исследований и в зависимости от формы синдрома диабетической стопы больные разделены на две подгруппы, сопоставимые по возрастному и половому составу: подгруппа А — с нейропатической, подгруппа Б — нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. Таким образом, сформирована основная группа пациентов, в которой дополнительно к стандартному лечению применяли аппликацию на диабетическую язву эквивалента дермального. Для оценки эффективности применения эквивалента дермального сформированы контрольные группы по 10 пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы, в которых проводили только стандартное лечение.
<b>Результаты</b>	Из 40 пациентов основной группы у 33 пациентов (82,5%) — 18 пациентов подгруппы А и 15 пациентов подгруппы Б — скорость эпителизации достоверно ( $p < 0,05$ ) превысила скорость эпителизации в контрольной группе по сравнению с показателями соответствующей подгруппы.
<b>Заключение</b>	Эффективность применения эквивалента дермального выше при нейропатической форме синдрома диабетической стопы. Скорость эпителизации после применения эквивалента дермального у больных с нейропатической формой выше по сравнению с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы.
<b>Ключевые слова</b>	Синдром диабетической стопы • Диабетическая язва • Сахарный диабет 2 типа • Микроангиопатия • Макроангиопатия • Эквивалент дермальный • Грануляция • Эпителизация

**Как цитировать:** Коцлова А.А., Биниенко М.А., Галилеева А.Н., Юдинцева Н.М., Шеянов С.Д., Давыденко В.В., Власов Т.Д. Сравнительная оценка эффективности применения эквивалента дермального при нейропатической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016;20(3):62-71. DOI: 10.21688-1681-3472-2016-3-62-71

### Введение

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, которое постепенно приобретает черты неинфекционной эпидемии: в настоящее время свыше 350 млн человек

в мире страдают СД. В связи с ранней инвалидизацией и высокой смертностью от поздних осложнений сахарный диабет во всем мире относится к числу серьезных медико-социальных и экономических проблем [1, 2].



Синдром диабетической стопы (СДС) — одно из наиболее частых и опасных осложнений СД, характеризуется хроническими гнойно-некротическими процессами (трофическими язвами) на стопе с поражением кожи, мягких тканей и костно-суставного аппарата, вследствие патологических изменений в периферической нервной системе (диабетической нейропатии) и сосудистой системе (диабетической микро- и макроангиопатий) [3].

В клинике выделяют две основные формы СДС: нейропатическую (50–70% всех случаев) и нейроишемическую (30–40% всех случаев) [1]. При нейроишемической форме по данным ультразвукового исследования или ангиографии выявляются признаки нарушения (стеноз, окклюзия) кровотока в магистральных артериях нижних конечностей, при нейропатической форме такие изменения не регистрируются. Вместе с тем признаки нарушения микроциркуляции (микроангиопатия) характерны для обеих форм СДС [4]. Стандарт оказания медицинской помощи для лечения пациентов с синдромом диабетической стопы предусматривает мультидисциплинарный подход, который включает коррекцию углеводного обмена, дебридмент нежизнеспособных тканей, подавление и контроль инфекции, местное лечение язв и обучение пациента правилам жизни и ухода за нижними конечностями [5]. Кроме того, при нейропатической форме СДС большее внимание уделяется разгрузке пораженной конечности от избыточного давления, а при нейроишемической форме важно обеспечить адекватную перфузию конечностей, которая достигается хирургической реваскуляризацией: используют как эндоваскулярные вмешательства (баллонную ангиопластику/стентирование), так и открытые сосудистые операции (шунтирования) на артериях нижних конечностей.

К сожалению, несмотря на достижения медицины, лечение трофических диабетических язв остается сложной проблемой: сроки заживления, как правило, длительные. Даже с доступным эффективным стандартом терапии в течение 12–20 нед. могут зажить только 24–30% диабетических язв [5]; нередко такие язвы плохо поддаются стандартному лечению; также при СДС высок риск рецидива заживших язв [6].

Одним из методов закрытия раневых дефектов является аутодермопластика свободным расщепленным лоскутом. Однако, по данным литературы, аутодермопластика для закрытия язвенных дефектов при СДС является недостаточно эффективным методом лечения [7–9]. Результат закрытия раневого дефекта не всегда успешен и технически труден на определенных отделах стопы. Риск отторжения трансплантата при этом, по данным различных авторов, составляет 10–30%. Кроме того, на фоне диабетической полинейропатии, микро- и макроангиопатии высок риск дополнительного хронического

раневого дефекта в области взятия кожного лоскута. Так, эпителизация донорских участков осложняется нагноением и длительным заживлением в 5–70% случаев [10, 11]. При этом длительное заживление донорских ран ведет к образованию гипертрофических и келоидных рубцов [10]. Серьезной причиной неудач трансплантации аутологичной кожи является отсутствие объективных методов адекватной оценки готовности раны к аутодермопластике, которая осуществляется лишь на основании клинической оценки состояния больного и визуальных признаков гранулирующей раны [7]. В связи с перечисленными обстоятельствами необходим поиск методов лечения, направленных на ускорение заживления раневого дефекта при синдроме диабетической стопы. С этой целью перспективным может быть применение продуктов клеточных технологий: в зарубежных исследованиях показана высокая клиническая эффективность применения биоинженерных заменителей кожи, содержащих дермальные фибробласты, таких как Dermagraft (Advanced Tissue Sciences, США), AlloDerm (LifeCell, США), Apligraf (Organogenesis, США) [5, 11–14]. В России применение аналогичного отечественного биоинженерного продукта «Эквивалента дермального» (ЭД) (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия) — аллогенных фибробластов, заключенных в коллагеновый гель, — оказалось эффективным при лечении обширных ожогов и трофических язв венозной этиологии [5, 15, 16]. Однако данные по применению ЭД в лечении трофических язв при СДС единичны, поэтому в научной литературе отсутствуют аргументированные свидетельства в пользу применения этой технологии, по сравнению со стандартным лечением, неясно, как ведет себя аппликация эквивалента дермального при нейропатической и нейроишемической формах СДС, что и обусловило необходимость данного исследования. Целью исследования является оценка и сравнение эффективности применения ЭД для заживления язв при нейропатической и нейроишемической формах СДС в сравнении со стандартным лечением.

## Методы

В исследование включены 60 пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы, проходивших лечение в 2013–2016 гг. в отделениях гнойной хирургии Госпиталя для ветеранов войн и Городской больницы № 14 (Санкт-Петербург, Россия). Среди пациентов было 26 мужчин, 34 женщины. Возраст обследуемых пациентов — от 46 до 90 лет (средний возраст  $68 \pm 22$  лет).

**Критерии включения:** возраст пациентов более 18 лет; по данным клинического и инструментального об-

**Таблица 1** Распределение пациентов по группам/подгруппам и характеру лечения

Группа	Подгруппа	Характер лечения
Основная, n = 40	А — нейропатическая форма синдрома диабетической стопы, n = 20	Стандартное комплексное лечение и аппликация на рану эквивалента дермального
Контрольная, n = 20	Б — нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы, n = 20	Стандартное комплексное лечение

следования синдром диабетической стопы с язвенным дефектом в стадии грануляции площадью от 1 до 25 см<sup>2</sup>, наблюдаемый более 6 нед., не распространяющийся на кости, мышцы, сухожилия (класс 1А, 1С по Техасской классификации [8]); уменьшение площади язвы не более 50% после 2 нед. стандартной терапии.

**Критерии исключения:** возраст пациентов менее 18 лет; не подтвержденный по данным клинического и инструментального обследования синдром диабетической стопы; язвенный дефект не в стадиях экссудации и эпителизации площадью менее 1 см<sup>2</sup> или более 25 см<sup>2</sup>, наблюдаемый менее 6 нед. и/или распространяющийся на кости, мышцы, сухожилия; уменьшение площади язвы на 50% и более после 2 нед. стандартной терапии.

На основании объективных данных инструментальных методов исследований (ангиографии, ультразвуковой доплерографии) пациенты разделены на две подгруппы в зависимости от формы СДС, сопоставимые по возрасту и полу: подгруппа А — нейропатическая и подгруппа Б — нейроишемическая формы СДС. Пациенты, у которых по данным инструментальных методов исследований определены нарушения магистрального кровообращения, составили подгруппу Б, в подгруппе А не определяли этих нарушений. Таким образом, сформирована основная группа пациентов, где дополнительно к стандартному лечению применяли аппликацию на трофическую язву ЭД. Для оценки эффективности применения ЭД сформированы контрольные группы по 10 пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы, где проводили только стандартное лечение. Таким образом, основная группа (40 пациентов) состояла из подгруппы А — 20 пациентов с нейропатической и подгруппы Б — 20 пациентов с нейроишемической формами СДС; а контрольная группа (20 пациентов) состояла из подгруппы А1 — 10 пациентов с нейропатической и подгруппы Б1 — 10 пациентов с нейроишемической формами синдрома диабетической стопы (табл. 1).

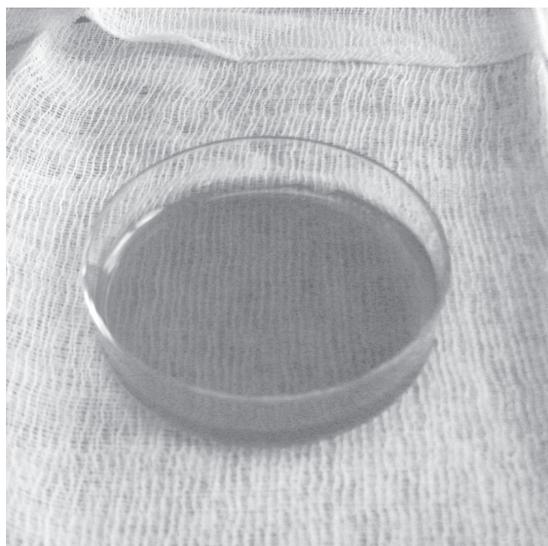
Стандартное комплексное лечение больных с нейропатической и нейроишемической формами СДС включало коррекцию углеводного обмена с участием врача-эндокринолога, дебридмент гнойного очага

с использованием ультразвуковой кавитации (Sonoca 400, Söring, Германия) и вакуумтерапии (VivanoТес, Hartmann, Германия) с последующими ежедневными перевязками с антисептиками, местными антибактериальными средствами (левомеколем, бетадином) и стандартными перевязочными средствами (марлевыми повязками), системную антибиотикотерапию, дополнительные методы лечения — гипербарическую оксигенацию, фотомодификацию крови (внутривенное лазерное облучение крови), озонотерапию. Больные с нейропатической формой СДС получали нейротропную терапию, с нейроишемической — ангиотропную терапию, включая внутривенные инфузии вазопростана. Кроме того, при нейроишемической форме у больных основной и контрольной групп по показаниям дополнительно проводилась эндоваскулярная реваскуляризация конечности (чрескожная баллонная ангиопластика, стентирование). Также всем больным применяли разгрузку пораженной стопы от давления: использовали костыли и кресло-коляску. После очищения язв и появления грануляций производился бактериологический контроль отделяемого из язвы с количественным подсчетом микробной обсемененности [17].

Пересадка на рану ЭД пациентам основной группы проводилась в условиях перевязочной. Эквивалент дермальный получали в день пересадки из Института цитологии РАН (Санкт-Петербург, Россия), его транспортировка осуществлялась в герметичных чашках Петри, в сосуде Дьюара, с поддержанием температуры +15 °С, в максимально щадящем для клеточных культур режиме, исключая механическое и термическое воздействия, среднее время доставки составило 120±35 мин. ЭД извлекали пинцетом из чашки Петри, укладывали на обработанную физиологическим раствором хлорида натрия раневую поверхность, полностью покрывая ее площадь (рис. 1, 2).

Сверху накладывали повязку Воскопран (Биотекфарм, Россия) для предотвращения впитывания препарата наложенной затем марлевой повязкой и фиксировали марлевым бинтом (рис. 3).

Перевязки проводились через день. Производилось орошение марлевой повязки физиологическим раство-



**Рис. 1.** Эквивалент дермальний перед применением  
**Fig. 1.** Dermal equivalent before use.



**Рис. 2.** Аппликация эквивалента дермального на диабетическую трофическую язву  
**Fig. 2.** Dermal equivalent being applied on a diabetic ischemic ulcer.

ром хлорида натрия 2 раза в день для предотвращения высыхания повязки в соответствии с инструкцией по применению ЭД [18]. После выписки больных из стационара на амбулаторное лечение для оценки длительности эффекта от применения эквивалента дермального проводили наблюдение и мониторинг за ними в течение 18 мес. Транскутанное напряжение давления кислорода в тканях ( $TcPO_2$ ) производилось в области поражения при использовании транскутанного двухканального оксимонитора фирмы Radiometer, Дания. Общее время измерения — 20–25 мин.

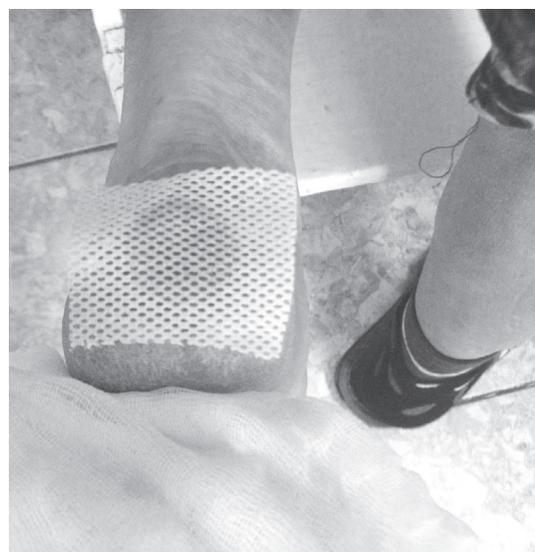
В обеих группах у пациентов определяли скорость заживления раневого дефекта (скорость эпителизации — процесс образования грануляционной ткани). Для этого использовали параллельно две методики.

1. Метод контактной планиметрии: накладывали на язвенный дефект прозрачную стерильную полиэтиленовую пленку, обводили на ней контур язвы до начала лечения, через 30 и 60 сут. после лечения; вручную подсчитывали площадь язвы; скорость эпителизации рассчитывали по формуле:

$$V_s = (S - S_n) / t,$$

где  $V_s$  — скорость эпителизации,  $S$  — площадь язвы до лечения,  $S_n$  — площадь при последующих измерениях,  $t$  — число дней между измерениями.

2. Метод цифровой фотосъемки трофической язвы с последующим аналогичным компьютерным расчетом площадей дефекта и скорости эпителизации. Для



**Рис. 3.** Сверху эквивалента дермального положена повязка Воскопран  
**Fig. 3.** Voskopran bandage is placed on top of the dermal equivalent.



**Рис. 4.** Трофическая язва через месяц после применения эквивалента дермального

**Fig. 4.** Ischemic ulcer following 1-month application of dermal equivalent.



**Рис. 5.** Полная эпителизация язвы через 2 мес. после применения эквивалента дермального

**Fig. 5.** Full epithelialization of ulcer following 2-month application of dermal e-quivalent.

оценки безопасности применения ЭД после его аппликации у пациента оценивали жалобы: аллергические проявления, местные воспалительные изменения краев раны, исследовали клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи.

Чтобы оценить длительность эффекта эквивалента дермального, скорость эпителизации, проводили наблюдение и мониторинг за пациентами в первые 30 сут., вторые 30 сут., в течение 18 мес. после лечения.

#### **Этическая экспертиза**

Пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работу проводили в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), которые включены в национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 и утверждены приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст. Этические принципы исследования соответствовали Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), принятой на 18-й Генеральной ассамблее ВМА (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964), последние изменения внесены на 64-й Генеральной ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия, октябрь 2013).

Локальный этический комитет СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» СПб ГБУЗ «Городская больница № 14» одобрили исследование препарата «Эквивалент дермальный, ЭД», № 01-05/2-687 от 21.07.2016. Препарат «Эквивалент дермальный, ЭД» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФС 02262006/3178-06 от 4 октября 2006 г.

#### **Статистический анализ**

Полученные результаты подвергались статистической обработке с сопоставлением средних показателей ( $M \pm m$ ) скорости эпителизации в обследуемых группах/подгруппах. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Достоверным принимали  $p < 0,05$ . Сравнительный статистический анализ проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера. Если  $F$  более  $F$  критич., то результаты статистически значимы. Регрессионный анализ скорости заживления трофических язв в подгруппах проводили с использованием коэффициента детерминации ( $R^2$ ): если он менее 0,5, то обоснованность такой модели сомнительна.

**Таблица 2** Средняя скорость эпителизации трофических язв в группах/подгруппах больных в течение первого и второго месяца после начала лечения

Группа исследования/подгруппа	Средняя скорость эпителизации, см <sup>2</sup> /сут.	
	первые 30 сут.	вторые 30 сут.
Основная/подгруппа А (больные с нейропатической формой синдрома диабетической стопы)	0,42±0,06*	0,24±0,06
Основная/подгруппа Б (больные с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы)	0,11±0,05*	0,09±0,05
Контрольная/подгруппа А1 (больные с нейропатической формой синдрома диабетической стопы)	0,25±0,09	0,18±0,09
Контрольная/подгруппа Б1 (больные с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы)	0,06±0,08	0,05±0,08

Примечание. \* — достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между показателями сравниваемых подгрупп в основной и контрольной группах

## Результаты

В основной группе у 29 (72,5%) больных (17 пациентов подгруппы А, 12 пациентов подгруппы Б) уже на вторые сутки после трансплантации эквивалента дермального над всей поверхностью язвенного дефекта образовывалась тонкая пленка. В дальнейшем под этой пленкой наблюдали активную краевую эпителизацию, отмеченную со вторых суток после пересадки ЭД. В течение первой недели новообразованный эпителий отличался низкой устойчивостью к травматизации, что требовало бережного и атравматичного выполнения перевязок (рис. 4).

Средняя скорость эпителизации ран в основной группе в течение первого месяца после начала использования ЭД была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, по сравнению с контрольной, для обеих сопоставляемых подгрупп. В течение второго месяца после применения эквивалента дермального средняя скорость эпителизации снизилась, и, хотя показатели были несколько выше, чем в подгруппах контрольной группы, достоверного отличия не выявлено. При сравнении средней скорости эпителизации между подгруппами основной группы применение ЭД оказалось более эффективным при нейропатической форме синдрома диабетической стопы (табл. 2). Транскутанное напряжение давления кислорода в тканях ( $TcPO_2$ ) различалось в подгруппах с нейропатической и нейроишемической формами СДС и указывало на лучшую оксигенацию тканей при нейропатической форме: показатель в подгруппе А составил 45–56 (49±5) мм рт. ст., в подгруппе А1 — 46–55 (49±5) мм рт. ст., в подгруппе Б — 30–46 (41±5) мм рт. ст., в подгруппе Б1 — 30–47 (42±4) мм рт. ст. Показатели лодыжечно-плечевого индекса также отличались: в подгруппе А — 0,80–1,07 (0,88±18), в подгруппе А1 —

0,83–1,06 (0,90±9), в подгруппе Б — 0,38–0,76 (0,57±12), в подгруппе Б1 — 0,40–0,75 (0,58±13).

Из 40 пациентов основной группы у 33 пациентов (82,5%, 18 пациентов подгруппы А и 15 пациентов подгруппы Б) скорость эпителизации достоверно превысила скорость эпителизации в контрольной группе, по сравнению с показателями соответствующей подгруппы, то есть применение ЭД было эффективнее стандартного лечения. Скорость эпителизации при нейропатической (подгруппа А) достоверно выше, чем при нейроишемической форме СДС (подгруппа Б). У 7 пациентов основной группы (17,5%, 2 пациента подгруппы А и 5 пациентов подгруппы Б) скорость эпителизации не превысила показателей контрольной группы: применение ЭД оказалось неэффективным. Это связано с проявлениями критической ишемии: низкими показателями  $TcPO_2$ , лодыжечно-плечевым индексом, высоким уровнем окклюзии артерий нижних конечностей и высокой бактериальной обсемененностью язвы до аппликации эквивалента дермального.

В основной группе наиболее высокая скорость эпителизации была у пациентов с низкой бактериальной обсемененностью, достаточным лодыжечно-плечевым индексом и напряжением кислорода, у которых отсутствовали сопутствующие заболевания вен и хронический отек нижних конечностей.

Во всех случаях применения ЭД не зарегистрировано каких-либо побочных отрицательных явлений; развития местных и общих аллергических реакций, изменений со стороны стандартных анализов крови и мочи.

При наблюдении за больными в сроки до 18 мес. отмечено следующее: в основной группе после первичного применения эквивалента дермального удалось полностью заживить раневой дефект у 26 пациентов (65%, 16 паци-

**Таблица 3** Однофакторный дисперсионный анализ

Группа исследования/подгруппа	Дисперсия результатов средней скорости эпителизации			
	первые 30 сут.		вторые 30 сут.	
	F	F критич.	F	F критич.
A/A1	83,2*	4,2	12,3*	4,2
Б/Б1	4,5*	4,3	2,3	4,3

Примечание. \* —  $F > F$  критич.

ентов подгруппы А и 10 пациентов подгруппы Б), сроки заживления составили от 1 до 3 мес. (в среднем  $67 \pm 11$  сут.). Как правило, это были пациенты с небольшой площадью раневого дефекта — от 2 до  $12 \text{ см}^2$  (в среднем  $7 \pm 5 \text{ см}^2$ ). В первый месяц отмечены активная эпителизация и сокращение язвенного дефекта на 70%, затем, хотя скорость эпителизации существенно уменьшается, язвенный дефект эпителизирует в сроки до 3 мес. Клинический пример применения ЭД представлен на рис. 2–5.

У 7 пациентов основной группы (17,5%, 2 пациентов подгруппы А, 5 пациентов подгруппы Б) в связи со снижением скорости и большими по площади язвенными дефектами от 12 до  $25 \text{ см}^2$  (в среднем  $18 \pm 6 \text{ см}^2$ ) в сроки от 3 до 4 мес. повторно выполнена аппликация эквивалента дермального (после оценки уровня микробной обсемененности раны и кровоснабжения тканей и признания их удовлетворяющими критериям применения ЭД), при этом удалось добиться полного заживления раневого дефекта у 4 пациентов (2 пациентов подгруппы А и 2 пациентов подгруппы Б). У 3 пациентов (подгруппы Б) основной группы, даже после повторного применения ЭД, полностью заживить раневой дефект так и не удалось, хотя его размеры значительно уменьшились.

Результаты статистически значимы при сравнении средней скорости эпителизации за первые 30 сут. в основной и контрольной подгруппах пациентов с нейропатической формой СДС, а также при сравнении основной и контрольной подгрупп пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. Сравнение результатов сред-

ней скорости эпителизации за вторые 30 сут. основной и контрольной подгрупп пациентов с нейропатической формой СДС является статистически значимым (табл. 3).

Коэффициент детерминации за первые и вторые 30 сут. между основной и контрольной подгруппами пациентов с нейропатической формой СДС показывает зависимость результатов скорости заживления трофических язв (табл. 4).

Таким образом, в указанные сроки наблюдения (18 мес.) у 10 пациентов основной группы (2 пациентов подгруппы А, 8 пациентов подгруппы Б) так и не удалось добиться полной эпителизации язвы. У 7 из них (2 пациентов подгруппы А, 5 пациентов подгруппы Б) применение ЭД не оказалось эффективным, скорость эпителизации не увеличилась. У 3 пациентов размеры язвы после повторного применения ЭД уменьшились, однако язвенный дефект до конца не эпителизировал.

В контрольной группе полного заживления удалось достичь у 8 пациентов (40%, 5 пациентов подгруппы А1 и 3 пациентов подгруппы Б1), но сроки были значительно больше, чем в основной группе: 4–10 мес. (в среднем  $145 \pm 36$  сут.). Полное заживление не достигнуто у 12 пациентов (5 из подгруппы А1, 7 из подгруппы Б1).

Среди 3 пациентов основной группы с полностью зажившей трофической раной через 2–4 мес. возник рецидив язвы (у 2 пациентов подгруппы А и 1 пациента подгруппы Б). У больных контрольной группы рецидив язвы отмечен у 6 пациентов через 2–4 мес. (4 из подгруппы А1, 2 из подгруппы Б1).

**Таблица 4** Регрессионный анализ скорости заживления трофических язв в подгруппах

Группа исследования/подгруппа	Коэффициент детерминации		
	первые 30 сут.	вторые 30 сут.	первые и вторые 30 сут.
A/A1	0,76	0,32	0,88*
Б/Б1	0,18	0,1	0,35

Примечание. \* — коэффициент детерминации ( $R^2 > 0,8$ )

## Обсуждение

Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе данными по применению зарубежных аналогов эквивалента дермального [5, 11, 12, 14]. Эффективность применения ЭД при диабетических трофических язвах оказалась ниже, чем при трофических язвах венозной этиологии [15, 16, 18], что можно объяснить более значительными нарушениями микроциркуляции и доставки кислорода к тканям при СДС; эффективность применения ЭД выше при нейропатической форме синдрома диабетической стопы. Дермальный эквивалент — это аллогенные дермальные фибробласты, заключенные в коллагеновый гель. Дермальные фибробласты представляют собой гетерогенную популяцию клеток мезенхимального ряда и играют ключевую роль в регуляции клеточных взаимодействий и поддержании гомеостаза кожи. Фибробласты не только формируют оптимальные условия для функционирования и пролиферации других типов клеток (эпителиальных, эндотелиальных, клеток волосяных фолликулов), но и отвечают за координацию их функций в соответствии с расположением на теле. Способность фибробластов формировать межклеточный матрикс, синтезировать цитокины, вызывать миграцию и пролиферацию различных типов клеток при повреждении кожи делает их перспективными для широкого клинического применения [10]. Эффект от применения ЭД на стимуляцию эпителизации большинство исследователей связывают с действием цитокинов и факторов роста, выделяющихся из функционирующих трансплантированных дермальных фибробластов, но поскольку они являются аллогенными, то вскоре гибнут, и этим, по-видимому, объясняется факт существенного снижения скорости эпителизации спустя месяц после начала применения ЭД. Отмеченные в исследовании более высокие показатели скорости эпителизации при нейропатической форме СДС, по сравнению с нейроишемической формой, объясняются лучшими исходными показателями кровоснабжения тканей (более высоким уровнем  $TcPO_2$ ). Эффективность повторного применения ЭД при трофических язвах другой этиологии исследователи отмечали ранее [10]. Рецидив трофических язв, наблюдаемый у части больных основной группы, возникал реже и позже, чем у пациентов контрольной группы, что может указывать на более прочную структуру рубца после применения эквивалента дермального.

### Ограничения исследования

Интерпретация результатов исследования ограничена малым размером выборки.

### Заключение

1. Эффективность и скорость эпителизации после применения эквивалента дермального выше при ней-

ропатической форме по сравнению с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы.

2. Применение эквивалента дермального у больных с синдромом диабетической стопы в стадию грануляции стимулирует заживление и ускоряет эпителизацию по сравнению со стандартным лечением.

3. Применение эквивалента дермального у больных синдромом диабетической стопы безопасно.

4. Увеличение скорости эпителизации ран у больных синдромом диабетической стопы наиболее выражено в первый месяц после применения эквивалента дермального, затем она снижается, то есть терапевтический эффект длится около месяца, повторное применение эквивалента дермального вновь ускоряет эпителизацию.

5. Применение эквивалента дермального у больных синдромом диабетической стопы в сроки наблюдения до 18 мес. демонстрирует более положительные результаты по сравнению со стандартным лечением.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки и не выполнялось по гранту.

### Вклад авторов

Коцлова А.А. — наблюдение, лечение больных, наложение эквивалента дермального, перевязки, исследование периферического кровообращения; сбор, анализ и интерпретация полученных данных; Биниенко М.А. — наблюдение, лечение больных, наложение эквивалента дермального, перевязки; сбор, анализ и интерпретация полученных данных; Галилеева А.Н. — наблюдение, лечение больных, наложение эквивалента дермального, перевязки, сбор, анализ и интерпретация полученных данных; Юдинцева Н.М. — приготовление эквивалента дермального; дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, проверка критически значимых данных для опубликования работы; Шеянов С.Д. — анализ, интерпретация, проверка критически значимых данных для публикации работы; Давыденко В.В. — идея и дизайн исследования, редакционная работа и проверка критически значимых данных для публикации работы; Власов Т.Д. — идея и дизайн исследования, редакционная работа и проверка критически значимых данных для публикации работы.

## Список литературы

- Игнатович И.Н., Кондратенко Г.Г. Хирургия и ангиология диабетической стопы: Монография. Минск: Изд. «Тактик-Студио», 2013. 304 с.
- Павлова М.Г., Гусов Т.В., Лаврищева Н.В. Синдром диабетической стопы // Трудный пациент. 2006. Т. 4. № 1. С. 32–38.
- Apelqvist J., Bakker K., van Houtum W.H., Nabuurs-Franssen M.H., Schaper N.C. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000. Vol. 16. Suppl. 1. P. 84–92.
- Коцлова А.А., Давыденко В.В., Власов Т.Д. Локальные изменения в оценке состояния микроциркуляции при нейроишемической и нейропатической формах синдрома диабетической стопы // *Лазерная медицина*. 2016. Т. 20. № 2. С. 5–12.
- Lev-Tov H., Li C.S., Dahle S., Isseroff R.R. Cellular versus acellular matrix devices in treatment of diabetic foot ulcers: study protocol for a comparative efficacy randomized controlled trial // *Trials*. 2013. Vol. 14. P. 8. DOI: 10.1186/1745-6215-14-8.
- Larsson J., Agardh C.D., Apelqvist J., Stenstorm A. Long-term prognosis after healed amputation in patients with diabetes // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1998. No. 350. P. 149–158.
- Винник Ю.С., Салмина А.Б., Дробушевская А.И., Теплякова О.В., Пожиленкова Е.А., Зыкова Л.Д. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении длительно не заживающих ран // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2011. Т. 4. № 2. С. 392–397.
- Гостищев В.К., Липатов К.В., Комарова Е.А., Хо Б.О., Маракуча Е.В. Дифференцированный подход к выбору кожной пластики операций у больных с хирургической инфекцией // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2009. № 12. С. 19–24.
- Ярец Ю.И., Новикова И.А. Лабораторный прогноз риска отторжения аутодермоторансплантата // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2010. Т. 169. № 2. С. 34–38.
- Зорин В.Л., Зорина А.И., Петракова О.С., Черкасов В.Р. Дermalные фибробласты для лечения дефектов кожи // *Гены и клетки*. 2009. Т. 4. № 4. С. 26–40.
- Bushberger B., Follmann M., Freyer D., Huppertz H., Ehm A., Wasem J. The importance of growth factors for the treatment of chronic wounds in the case of diabetic foot ulcers // *GMS Health Technol. Assess.* 2010. Vol. 6. Doc. 12. DOI: 10.3205/hta000090.
- Hart C.E., Loewen-Rodriguez A., Lessem J. Dermagraft: Use in the Treatment of Chronic Wounds // *Advances in wound care*. 2012. Vol. 1. No. 3. P. 138–141. DOI: 10.1089/wound.2011.0282.
- Jadlowiec C., Brenes R.A., Li X., Lv W., Protack C.D., Collins M.J., Dardik A. Stem cell therapy for critical limb ischemia: What can we learn from cell therapy for chronic wounds? // *Vascular*. 2011. Vol. 20. No. 5. P. 284–289. DOI: 10.1258/vasc.2011.201206.
- Langer A., Rogowski W. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers // *BMC Health Serv. Resc.* 2009. Vol. 9. P. 115. DOI: 10.1186/1472-6963-9-115.
- Мельцова А.Ж., Гриценко В.В., Орловский П.И., Томсон В.В., Сабельников В.В., Шулепова Е.К., Прокопец А.И., Пинаев Г.П., Блинова М.И., Юдинцева Н.М. Применение дермальных фибробластов в комплексном лечении больных трофическими язвами венозной этиологии // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2007. Т. 166. № 1. С. 72–77.
- Седов В.М., Андреев Д.Ю., Смирнова Т.Д., Парамонов Б.А., Енькина Т.Н., Соминина А.А., Киселев О.И., Суисси Ю.Ю., Лебедев Л.В. Эффективность клеточной терапии в лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007. Т. 13. С. 65–75.
- Лапин А.Ю., Скрябин О.Н., Рубцов М.А. Лечение трофических язв венозного генеза с применением возможностей клеточной терапии // *Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия*. 2014. № 1–2. С. 5–11.
- Блинова М.И., Юдинцева Н.М., Александрова О.И., Баллюзек М.Ф., Хабарова И.Г., Маркин С.М., Чагунава О.Л. Клинический опыт заживления трофических язв с использованием клеточного продукта «Эквивалент дермальный ДЭ» // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2015. Т. 10. № 2. С. 690–694.

## Comparative evaluation of dermal equivalent effectiveness in neuropathic/and neuroischemic form of diabetic foot syndrome

Kotslova A.A.<sup>1,2</sup>, Binienco M.A.<sup>1,3</sup>, Galileeva A.N.<sup>1</sup>, Yudinseva N.M.<sup>4</sup>, Sheyanov S.D.<sup>2</sup>, Davidenko V.V.<sup>1</sup>, Vlasov T.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health Care of Russian Federation, 197022 Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> City Hospital No. 14, 198099 Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Hospital for veterans of wars, 193079 Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, 194064 Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding author: Anna A. Kotslova, paulownia@gmail.com

**Aim.** It was to evaluate the effectiveness of dermal equivalent application when treating ulcers in patients with neuropathic and neuroischemic forms of diabetic foot syndrome (DFS), as well as to compare it with conventional treatment.

**Methods.** The study included 60 patients with DFS neuropathic and neuroischemic forms who were treated at Purulent Surgery Departments of War Veterans Hospital and City Hospital No. 14 (Saint Petersburg, Russia) in 2013–2016 years. The patients were divided in two subgroups comparable in age and sex: subgroup A included patients with DFS neuropathic form, subgroup B – those with DFS neuroischemic form. Thus, the study group of patients was formed, who, in addition to conventional treatment of diabetic ulcers, received dermal equivalent application. To assess the effectiveness of dermal equivalent use, two control groups: 10 patients with a neuropathic form and 10 patients with a neuroischemic form of DFS were formed and routinely managed.

**Results.** 33 patients (82.5%) (18 patients from subgroup A and 15 patients from subgroup B) out of 40 patients of the study group demonstrated a significantly higher rate of epithelization ( $p < 0.05$ ) as compared to the corresponding subgroup in the control group.

**Conclusion.** The efficacy of dermal equivalent is higher when treating a neuropathic form of DFS. The speed of epithelization after the use of dermal equivalent in patients with a neuropathic form of DFS is higher in comparison with a neuroischemic form of DFS.

**Keywords:** diabetic foot syndrome; diabetic ulcer; diabetes mellitus type 2; microangiopathy; macroangiopathy; dermal equivalent; granulation; epithelialization

Received 5 August 2016. Accepted 23 September 2016.

**Funding:** The study has not been sponsored or awarded a grant.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict interests.

#### Author contributions

Kotslova A.A.: follow-up, patient treatment, dermal equivalent application, bandaging, peripheral circulation investigation; data acquisition, analysis and interpretation. Binienko M.A.: follow-up, patient treatment, dermal equivalent application, bandaging; data acquisition, analysis and interpretation. Galileeva A.N.: follow-up, patient treatment, dermal equivalent application, bandaging; data acquisition, analysis and interpretation. Yudinseva N.M.: preparation of dermal equivalent; study design, analysis and interpretation of data obtained, check of data critically important for article publishing. Sheyanov S.D.: analysis, interpretation and check of data critically important for article publishing. Davidenko V.V.: conceptualization and study design; editing and check of data critically important for article publishing. Vlasov T.D.: conceptualization and study design; editing and check of data critically important for article publishing.

**Copyright:** © 2016 Kotslova et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

## References

1. Ignatovich IN, Kondratenko GG. *Khirurgiya i angiologiya diabeticheskoy stopy*. Minsk: Publ. Taktik-Studio; 2013. 304 p. (In Russ.)
2. Pavlova MG, Gusov TV, Lavrishcheva NV. *Trudnyy patsient*. 2006;4(1):32-8. (In Russ.)
3. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(Suppl 1):S84-92.
4. Kotslova AA, Davidenko VV, Vlasov TD. Local changes in microcirculation in patients with neuroischemic and neuropathic forms of the diabetic foot syndrome. *Laser Medicine*. 2016;20(2):5-12. (In Russ.)
5. Lev-Tov H, Li CS, Dahle S, Isseroff RR. Cellular versus acellular matrix devices in treatment of diabetic foot ulcers: study protocol for a comparative efficacy randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:8. DOI: 10.1186/1745-6215-14-8
6. Larsson J, Agardh CD, Apelqvist J, Stenstorm A. Long-term prognosis after healed amputation in patients with diabetes. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;350:149-58.
7. Vinnik YuS, Salmina AB, Drobushvskaya AI, Teplyakova OV, Pozhilenkova EA, Zykova LD. The cell technologies and the tissue engineering are for healing chronic wounds. *Vestnik of Experimental and Clinical Surgery = Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2011;4(2):392-7. (In Russ.)
8. Gostishchev VK, Lipatov KV, Komarova EA, Kho BO, Marakutsa EV. Plastic surgery in patients with soft-tissue infection. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova = Journal Surgery named after N.I. Pirogov*. 2009;12:19-24. (In Russ.)
9. Yarets Yul, Novikova IA. Laboratory prognosis of a risk of rejection of autodermodtransplant. *Vestnik khirurgii*. 2010;169(2):34-8. (In Russ.)
10. Zorin VL, Zorina AI, Petrakova OS, Cherkasov VR. *Genes & Cells*. 2009;4(4):26-40. (In Russ.)
11. Bushberger B, Follmann M, Freyer D, Huppertz H, Ehm A, Wasem J. The importance of growth factors for the treatment of chronic wounds in the case of diabetic foot ulcers. *GMS Health Technol Assess*. 2010;6:Doc12. DOI: 10.3205/hta000090
12. Hart CE, Loewen-Rodriguez A, Lessem J. Dermagraft: Use in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in wound care*. 2012;1(3):138-41. DOI: 10.1089/wound.2011.0282
13. Jadlovec C, Brenes RA, Li X, Lv W, Protack CD, Collins MJ, Dardik A. Stem cell therapy for critical limb ischemia: What can we learn from cell therapy for chronic wounds? *Vascular*. 2011;20(5):284-9. DOI: 10.1258/vasc.2011.201206
14. Langer A, Rogowski W. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:115. DOI: 10.1186/1472-6963-9-115
15. Meltsova AZh, Grotsenko VV, Orlovsky PI, Tomson VV, Sabelnikov VV, Shulepova EK, Prokopets AI, Pinaev GP, Blinova MI, Yudinseva NM. Application of dermal fibroblasts in complex treatment of patients with trophic ulcers of venous etiology. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2007;166(1):72-7. (In Russ.)
16. Sedov VM, Andreev DYu, Smirnova TD, Paramonov BA, Enkina TN, Sominina AA, Kiselev OI, Suissi YuYu, Lebedev LV. The efficacy of cell therapy in the treatment of patients with trophic venous ulcers of the lower limbs. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2007;13:65-75. (In Russ.)
17. Lapin AYu, Skryabin ON, Rubtsov MA. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: ambulatornaya khirurgiya*. 2014;(1-2):5-11. (In Russ.)
18. Blinova IM, Udintsev NM, Aleksandrova OI, Ballyuzek MF, Khabarova IG, Markin SM, Chagunava OL. Clinical experience healing of venous ulcers with the use of a cellular product "The dermal equivalent ED". *Zdorove — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2015;10(2):690-4. (In Russ.)

**How to cite:** Kotslova A.A., Binienko M.A., Galileeva A.N., Yudinseva N.M., Sheyanov S.D., Davidenko V.V., Vlasov T.D. 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. (In Russ.). DOI: 10.21688-1681-3472-2016-3-62-71