

Санкт-Петербургский государственный университет

МУРАТОВА КСЕНИЯ ИГОРЕВНА

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: Возможности применения биопластики для закрытия раневых
дефектов

Уровень образования: специалитет

Направление 31.05.01 «Лечебное дело»

Основная образовательная программа СМ.5058 «Лечебное дело»

Научный руководитель:

доцент кафедры факультетской
хирургии медицинского факультета
СПбГУ, к.м.н.,

Петрова Вероника Владимировна

Рецензент:

профессор кафедры хирургии им.
Н. Д. Монастырского СПбМАПО,
д.м.н.,

Акимов Владимир Павлович

Санкт-Петербург

2023 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

3

ВВЕДЕНИЕ

4

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

6

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

7

1. Хронические раны

7

2. Патофизиология раневого процесса

9

3. Лечение хронических ран

15

4. Методы аутодермопластики

20

5. Биопластические материалы

23

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

26

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

33

ВЫВОДЫ

50

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

51

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПМН – полиморфноядерные лейкоциты

КЭ – кожные эквиваленты

АДМ – ацеллюлярный дермальный матрикс

ИМТ – индекс массы тела

СД – сахарный диабет

НК — недостаточность кровообращения

ХТЗ — хитозан

СДС — синдром диабетической стопы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Лечение длительно незаживающих ран является актуальной хирургической проблемой, поскольку число больных с данной патологией остается по-прежнему высоким и за последнее время имеет неуклонную тенденцию к росту. Подобного рода осложнения ограничивают или полностью исключают возможность проведения реабилитационных мероприятий. Неизбежное удлинение сроков пребывания пациентов в стационаре приводит к значительному увеличению расходов на лечение и уход за больными, не гарантируя излечение.

Наибольшую сложность для врачей и пациентов представляют хронические раны среди лиц пожилого возраста. Увеличение средней продолжительности жизни с 65,34 до 73,34 лет в период с 2000 по 2019 г. в среднем по России (данные Федеральной службы статистики) приводит к увеличению пациентов старшей возрастной группы в стационаре - до 46% по данным отдельных ЛПУ. Данная категория пациентов характеризуется широким спектром сопутствующей соматической патологии. Это требует выработки максимально эффективных схем лечения, направленных на сокращение сроков госпитализации и улучшение конечного результата лечения.

Кроме того, остаются недостаточно изученными вопросы закрытия дефектов мягких тканей. Материал для заполнения дефектов тканей после очищения раны должен удовлетворять следующим требованиям: защищать рану от механического воздействия и проникновения инфекции извне, должен легко и безболезненно накладываться на рану, уменьшать травматизм и болевые ощущения при перевязках, стимулировать репаративные процессы и быть удобным в применении.

Устранение посттравматических и послеоперационных дефектов кожи и мягких тканей является на сегодняшний день сложной и одной из наиболее

актуальных хирургических проблем. Выбор оптимального способа коррекции осуществляется в зависимости от размера раны, локализации, этиологии, патогенеза, сроков давности, наличия сопутствующей патологии, а также от опыта оперирующего хирурга. В условиях многопрофильного стационара постоянно приходится сталкиваться с заболеваниями и состояниями, для лечения которых необходим мультидисциплинарный подход.

Традиционно для закрытия раневых дефектов применяется метод аутодермопластики, но он имеет ряд ограничений, а кроме того до сих пор опасными осложнениями аутодермопластики остаются нарушения заживления ран (32,24%), нарушения кровообращения (28,29%), рубцы (20,39%) и риск кровотечения (19,08%) [1]. Поэтому несмотря на существование множества методик пластики раневых дефектов, вопрос закрытия раневых дефектов остается актуальным. И в ряде случаев сегодня биопластические материалы могут решить задачи, в которых ранее имелся только один выход — аутодермопластика.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: Улучшить результаты пластики раневых дефектов за счет применения КЭ

Задачи исследования:

- Изучить влияние препаратов на основе хитозана и коллагена на течение репаративной фазы раневого процесса
- Сравнить эффективность применения пластики с помощью КЭ со стандартными методами лечения
- Обосновать показания к применению биопластических материалов в закрытии раневых дефектов

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хронические раны

Хронические раны представляют собой распространенную проблему, поскольку чаще всего развиваются у коморбидных пациентов на фоне различной соматической патологии, такой как онкологические заболевания, сахарный диабет, нарушения иммунной системы, заболевания сердечно-сосудистой системы, повышенный ИМТ и др.

Согласно определению специального заседания Европейского общества репарации тканей (Cardiff, Wales, сентябрь 1996), «хронической следует считать рану, не заживающую в течение периода, который является нормальным для ран подобного типа или локализации». Также существует мнение, что длительно незаживающая рана – это рана, репарация которой нарушена из-за неблагоприятных фоновых состояний [2].

Единого временного критерия определения хронической раны нет.

Одни авторы хронической считают рану, существующую более 4 нед. без признаков активного заживления [3], другие авторы считают хронической рану, не заживающую в течение 6 нед. [4, 5]. Есть мнение, что хронической следует считать рану, не заживающую в течение 8 нед. [6, 7].

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

В 1986 г. D.R. Knighton была предложена классификация хронических ран:

- 1 стадия – поверхностные раны (поражение эпидермиса и дермы);
- 2 стадия – глубокие раны (поражение подкожно-жировой клетчатки);
- 3 стадия – поражение фасций;
- 4 стадия – поражение мышц;
- 5 стадия – поражение сухожилий, связок и костей;

6 стадия - поражение органов и тканей полостей туловища [8].

Кроме этого можно классифицировать хронические раны по этиологии.

Одни только трофические язвы нижних конечностей по этиологическому фактору могут быть венозные, артериальные, на фоне диабетической нейропатии и ангиопатии, гипертонические (синдром Марторелла), при системных заболеваниях (болезни крови, обмена веществ, коллагенозы, васкулиты, например ливедо-васкулит), нейротрофические, рубцово-трофические, фагеденические (прогрессирующая эпифасциальная гангрена); застойные (на фоне НК), пиогенные, специфические и инфекционные, малигнизированные (новообразования кожи), при токсическом эпидермальном некролизе Лайелла, при врожденных пороках развития сосудистой системы – ангиодисплазиях, лучевые, искусственные и язвы, развившиеся вследствие воздействия физических факторов.

В 2004 г. опубликована система оценки хронических ран MEASURE [9, 10], включающая в себя следующие параметры:

M (Measure) – измерение раны (длина, ширина, глубина и площадь),

E (Exudate) - экссудат (количество и качество),

A (Appearance) – внешний вид (раневое ложе, тип ткани и количество),

S (Suffering) – болевой синдром (характер и интенсивность боли),

U (Undermining) – деструкция (наличие или отсутствие),

R (Reevaluate) – наблюдение (регулярный контроль всех параметров),

E (Edge) – край (состояние краев раны и окружающей кожи).

Условиями формирования хронической раны могут выступать повторяющаяся травма (например, нейропатические язвы стоп у больных СД), ишемия, наличие хронической персистирующей местной инфекции, избыточная продукция протеаз в ране и сниженная активность факторов роста [3].

2. Патофизиология раневого процесса

Репаративный процесс включает механизмы гемостаза, воспаления, пролиферации, ремоделирования и их регуляцию с участием цитокинов. Заживление раны представляет собой единый активный динамический процесс, который начинается с момента повреждения и заканчивается восстановлением целостности ткани. При этом восстановительные процессы хотя и имеют строгую последовательность, могут протекать одновременно и обычно накладываются по времени один на другой [11, 3–5]. Особенно это выражено при хронических ранах. Кроме того, хроническая рана с любой фазы раневого процесса может вернуться в первую фазу, то есть двигается по замкнутому кругу.

В процесс заживления последовательно включаются различные механизмы, однако имеются значительные различия во вкладе каждого механизма в зависимости от типа раны. Понимание механизмов восстановления целостности ткани, содействие им и поддержание оптимальной раневой среды позволяет клиницисту более эффективно проводить лечение ран.

Раневой процесс — это комплекс последовательных изменений, происходящих в ране.

Раневой процесс можно разделить на 2 фазы:

1 фаза – катаболическая (воспаления) – 1-4 сутки.

а) период сосудистых изменений: спазм, затем паретическое расширение сосудов микроциркуляторного русла, изменение проницаемости сосудистой стенки, миграция лейкоцитов, что приводит к формированию отёка, метаболического ацидоза, активной экссудации.

б) период очищения от некротических тканей – протеолиз, фагоцитоз.

2 фаза – анаболическая – после 5 суток.

а) период регенерации: пролиферация фибробластов и эндотелиоцитов, приводящие к синтезу коллагена и росту новых сосудов (грануляций).

б) период образования рубца: синтез эластина, организация сети коллагена, обеспечивающие ретракцию рубца, рост эпителиальных клеток.

Современная классификация фаз раневого процесса предложена М. И. Кузиным. Автор выделяет фазы 1) воспаления, 2) пролиферации, 3) регенерации (рубцевания).

Фаза воспаления

Первичный сосудистый ответ на травму развивается в течение 5-10 мин и начинается с интенсивной вазоконстрикции, что способствует гемостазу. После этого имеет место активная вазодилатация, которая обычно становится более выраженной примерно через 20 мин после травмы и сопровождается возрастанием капиллярной проницаемости. Считается, что гистамин является ключевым химическим медиатором, ответственным за вазодилатацию и сосудистую проницаемость.

Вскоре после ранения наблюдается адгезия тромбоцитов в месте травмы. Функция тромбоцитов заключается в иницировании формирования сгустка для достижения гемостаза. Тромбоциты также содержат различные факторы роста и вазоактивные субстанции.

Процесс заживления раны начинается с того момента, когда в ране под действием плазменных факторов свертывания и тромбоцитарного звена гемостаза останавливается кровотечение. В ране и окружающих тканях формируется ацидоз вследствие нарушения кровоснабжения поврежденных участков и накопления органических кислот. Если нормальное значение рН внутренней среды организма 7,3, в ране рН может снижаться до 5 и даже ниже. При чрезмерном закислении в ране нарушаются процессы иммунной защиты, но, в целом, ацидоз в ране носит защитный характер, поскольку препятствует активному размножению микроорганизмов. Увеличение

кислотности тканей приводит к их гидрофильности и параллельному увеличению проницаемости капилляров.

Параллельно с развитием ацидоза возникает и гиперкалиемия. Происходит активная экссудация в рану, что способствует ее очищению. Одновременные отек и набухание краев раны приводят к их сближению и совмещению, благодаря чему зона воспаления отграничивается от окружающей среды. Одновременно происходит склеивание краев раны при точном их сопоставлении благодаря выпадению фибрина на стенках раны. В ране происходит изменение метаболизма, обменные процессы сдвигаются в сторону катаболизма.

Одновременно наблюдается миграция клеток воспаления (макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов) в рану. Моноциты считаются наиболее важным клеточным компонентом ранних фаз процесса раневого заживления. Активированные нейтрофилы выделяют свободные кислородные радикалы и лизосомные ферменты, включая нейтральные протеазы, коллагеназы и эластазы, которые помогают в борьбе с инфекцией и очищении раны. Оксидаза препятствует чрезмерному накоплению токсинов. Липаза разрушает защитные оболочки микробных клеток и делает их доступными для действия других факторов защиты.

Параллельно в ране наблюдается и повышение сывороточных факторов защиты. Тем не менее, полиморфноядерные лейкоциты (ПМН) необходимы для защиты раны от инфекции, уничтожения бактерий и удаления девитализированных тканевых фрагментов. Для обеспечения бактериального киллинга ПМН посредством окислительных внутриклеточных механизмов необходимо адекватное напряжение кислорода.

Предполагается, что роль ПМН в первые 3 часа после ранения определяет течение раннего периода колонизации раны бактериями и последующего развития инфекции. ПМН имеют относительно короткий период жизни в острой ране и замещаются раневыми макрофагами, которые дифференцируются из циркулирующих моноцитов. Макрофаги - доминирующий тип клеток в популяции раневых лейкоцитов, они играют

центральную регуляторную роль в хемотаксисе фибробластов, пролиферации и последующем синтезе коллагена. Секретируемые макрофагами факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), интерлейкины (IL) и фактор некроза опухолей (TNF), стимулируют продукцию внеклеточного матрикса, быстрое увеличение числа фибробластов и ангиогенез [6]

Отложение фибронектина создает в ране площадку, на которой мигрируют фибробласты. Фибронектин продуцируется в первые 24-48 ч после травмы. Популяция фибробластов становится доминирующей среди всех клеток в заживающей ране после того, как фаза воспаления идет на убыль.

Далее в большом количестве в ране начинают появляться лимфоциты. Хотя их роль в репаративном процессе до конца не изучена, считается, что лимфоциты помогают процессу раневого заживления, секретируя цитокины, являющиеся митогенами и хемоаттрактантами для фибробластов, и одновременно способствуя очищению раны от старых нейтрофилов. В конце фазы воспаления наблюдаются очищение раны от продуктов распада, если они имелись, и плавный переход в следующую фазу. В фазе воспаления основные задачи лечения: борьба с инфекцией, адекватное дренирование, ускорение процесса очищения раны, уменьшение системных проявлений воспалительной реакции [5].

Процессы регенерации начинаются с формирования фибриновой матрицы и фибронектина. Уже в первые 10 ч с момента повреждения начинается синтез коллагена, который становится основной структурой в матрице ран и в дальнейшем придает прочность образуемому рубцу. Образование коллагена достигает максимума к 5–7–му дню, а затем постепенно снижается. К 3–му дню появляются фибробласты и становятся доминирующим типом клеток в эту фазу. Цитокины, выделенные макрофагами, одновременно стимулируют пролиферацию сосудов. Разрастание капилляров внутри ткани обеспечивает фибробласты кислородом и питательными веществами, обеспечивает быстрый рост клеток

и поддерживает производство постоянной матрицы раны. Постепенно уменьшаются экссудация и отек, грануляционная ткань со дна раны заполняет весь дефект. Грануляционная ткань содержит много новообразованных сосудов и практически не иннервирована. При нормальном течении раневого процесса поверхность гранулирующих ран яркая, «сочная», при перевязках отмечаются высокая контактная кровоточивость и незначительная болезненность.

Фаза пролиферации

Фаза пролиферации длится до 14-28 дней с момента ранения. Ее продолжительность зависит от величины раневого дефекта и морфологии поврежденных тканей. Характеризуется преобладанием процессов гранулирования. Грануляции - это молодая соединительная ткань, которая содержит большое количество клеточных элементов, способных к пролиферации. Улучшается трофика тканей, происходит врастание новых капилляров во вновь образованные ткани, улучшаются процессы микроциркуляции, уменьшается отек тканей. Метаболические процессы опять сдвигаются в сторону анаболизма. В этой фазе заживления основные задачи лечения – продолжение борьбы с инфекцией, защита грануляционной ткани и стимуляция процессов репарации [5].

Фаза регенерации

В зависимости от того, как происходило заживление раны (первичным или вторичным натяжением), либо наблюдается эпителизация раны путем «наползания» эпителия с краев раны (происходит заживление под струпом или первичным натяжением), либо путем появления островков эпителизации по площади раны, либо формируется грубый соединительнотканый рубец (происходит заживление вторичным натяжением).

Эпителизация раневой поверхности является критерием успешного лечения раны и представляет собой ряд последовательных событий, включающих мобилизацию, миграцию, митоз и клеточную дифференциацию эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки, непосредственно прилежащие к ране, стимулируются к началу миграции после устранения контактного

ингибирования. В результате их рост идет в направлении от прилежащих интактных эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки продвигающегося переднего края начинают увеличивать скорость митозов и продолжают покрывать раневую поверхность до встречи с эпителиальными клетками противоположного края раны. С этого момента дальнейшая клеточная миграция прекращается благодаря феномену контактного ингибирования.

Накопление коллагена в пределах раны достигает максимума в течение 2–3 нед. после повреждения. При нормальном течении раневого процесса уменьшаются капиллярная плотность и число фибробластов. Рана теряет розовый цвет и становится прогрессивно бледной. Коллаген подвергается постоянному ремоделированию. Сразу после формирования рубца начинается его перестройка – происходят образование эластических волокон и развитие новой фиброзной сети, а содержание воды в рубцовой ткани снижается.

Эпидермис является барьером, защищающим от потери воды, позволяя другим клеткам тела жить в жидкой окружающей среде, а также барьером для бактерий. Вновь развившиеся эпителиальные клетки непрочно присоединены к дерме, легко повреждаются при перевязке и требуют защиты, а полная эпителизация наступает в течение 7–10 дней [3,5].

Бактерии, белковый экссудат из капилляров и некротические ткани значительно задерживают эпителизацию. Отсроченная эпителизация приводит к более глубокому и длительному воспалительному процессу и тем самым способствует формированию грубого или гипертрофического рубца. Эпителизация – процесс миграции кератоцитов, который происходит от краев раны со скоростью 1–2 мм в сутки. Хронические раны быстрее, чем 1 см в месяц, эпителизируются редко, т.е. язва голени диаметром 2 см требует для заживления около 2 мес.

В фазе эпителизации и реорганизации рубца основные задачи лечения – ускорение роста эпителия и защита раны от повреждений.

Заключительная фаза заживления раны в зависимости от морфологии тканей продолжается от нескольких недель до года. Формирующиеся рубцы

никогда не достигают степени прочности нормальной ткани. Их прочность повышается в течение 6 мес. и более и в конце концов достигает 70% прочности нормальной кожи.

Описанное течение раневого процесса характерно для ран, явившихся результатом одномоментного внешнего воздействия повреждающего фактора. При длительном или постоянном неблагоприятном воздействии раневой процесс приобретает хроническое течение. Обычно таково течение синдрома диабетической стопы (СДС), пролежней, венозных трофических язв голени и ишемических язв. Для подобных патологических состояний характерно наличие признаков сразу всех 3 фаз раневого процесса. Дно хронической раны одновременно покрыто фибрином и грануляциями, возможно наличие участков некроза и гнойного отделяемого; грануляции обычно вялые и бледные, края раны и ткани вокруг уплотнены; часто имеет место краевая эпителизация.

Патофизиология хронических ран сложна и разнообразна, но все они имеют одну общую особенность – длительно протекающее воспаление, которое приводит к обширному повреждению ткани и препятствует заживлению[12].

3. Лечение хронических ран

Лечение хронических ран представляет крайне сложную клиническую проблему и требует устранения повреждающих факторов, улучшения регионарного венозного и артериального кровообращения. Если повреждающие факторы не устранены, хронические раны, даже при интенсивном лечении, длительно не заживают, а после заживления часто рецидивируют.

Подходы к лечению хронических ран весьма разнообразны. Признанными следует считать:

1. теорию Wound Bed Preparation (Falanga V., 2002). Wound Bed Preparation – стратегия обработки основания раны с целью перевода хронической раны в острую и удаления как некротического компонента, состоящего из некротической ткани, так и фенотипически измененных клеток края и основания раны и продуцируемого ими экссудата

2. принцип заживления ран во влажной среде (Moist Wound Healing, G.D. Winter, 1962) и систему TIME (Международный Консультативный Совет по лечению ран, 2003): Т (Tissue) – удаление нежизнеспособных, в т. ч. некротизированных тканей; I (Infection) – подавление инфекции; М (Moisture) – контроль уровня влажности (раневого экссудации); Е (Edge) – стимуляция репаративных процессов и/или эпителизации [13].

Основным компонентом лечения хронических ран являются различные перевязочные материалы. Перевязочные материалы, используемые при хронических ранах можно разделить по формам выпуска на:

1. Растворы (и прекурсоры)
2. Мази и кремы
3. Раневые препаратосодержащие покрытия на твёрдом неабсорбируемом носителе
4. Многокомпонентные многослойные повязки пролонгированного действия
5. Биodeградируемые твёрдые раневые покрытия и наполнители

Растворы антисептиков (красители, Перекись водорода 3%, Хлоргексидина биглюконат, Повидон-йод (Бетадин), Борная кислота, Калия перманганат, Октенисепт, Ацербин, Лавасепт, Пронтосан) обладают прямым бактерицидным (бактериостатическим) механизмом действия, дубящим эффектом (ликвидация слизистых экссудатов), способны разрушать биоплёнки (Пронтосан, Бетадин). Применяются в фазе альтерации. Сфера применения: Раны, заживающие первичным натяжением/под струпом (профилактика вторичного инфицирования), острые гнойные процессы.

Являются препаратами выбора для анаэробной и гнилостной инфекции (H₂O₂)

Раневые покрытия с антисептиками (Парапран с хлоргексидином, Воскопран с повидон-йодом, Vactogras) обладают пролонгированным бактерицидным (бактериостатическое) действием и способны сорбировать экссудат. Применяются в фазе альтерации. Сфера применения: Острые и хронические раны без массивного некротического процесса и обильного фибринового налёта, имеющие хороший прогноз на самостоятельное заживление. Являются препаратами выбора для загрязнённой острой раны с большой площадью поверхности и поверхностной хронической раны без воспаления после хирургической обработки.

Препараты ферментов (Трипсин, Химотрипсин (порошки), Ируксол (мазь), Парапран с химотрипсином, ПАМ-Т (сетчатое покрытие)) разрушают некротические массы любой формы, фибриновые налёты, биоплёнки. Применяются в фазе альтерации. Сфера применения: Острая и хроническая рана с некрозами, плотными налётами. Являются препаратами выбора для острых и хронических ран с некрозами, плотными налётами.

Гидрогели (Hydrocoll, Fibrocold Ag, Fibroclean, Normgel, Гелепран, TenderWet, Suprasorb H, Medisorb gel, Intrasite gel) обеспечивают поддержание оптимальной влажности и рН раны, размягчение и отторжение сухих и плотных некрозов и налётов. Применяются в фазе альтерации - экссудации. Сфера применения: Острая и хроническая рана с низким уровнем экссудации и плотными некрозами и налётами. Являются препаратами выбора для острой и хронической раны с низким уровнем экссудации и плотными некрозами и налётами.

Мази на ПЭГ основе (Диоксицидиновая мазь, Синтомициновая мазь, Левомеколь, Левосин, Офломелид, Стелланин, Воскопран с мазями Левомеколь и Диоксицидиновая (сетчатые покрытия)) способны сорбировать экссудат, оказывать прямое бактерицидное (бактериостатическое) действие, разрушать биоплёнки. Применяются в фазе экссудации. Сфера применения: Острый гнойный процесс, хроническая рана с активным воспалением и

гнойным отделяемым. Являются препаратами выбора для адекватно дренирующейся гнойной раны с хорошим прогнозом на самостоятельное заживление.

Композитные суперсорбенты (Mesalt, Hydrotac, Fibrogel Ag, Mepilex Safetac, Iodosorb, Suprasorb P, Hydroclean, Medisorb, Aquagel, Melgisorb) способны сорбировать, связывать и удерживать экссудат за счёт особой пористой структуры материала, формирующей максимально плотный контакт с раневой поверхностью. Возможна дополнительная обработка антисептиком. Применяются в фазе экссудации. Сфера применения: Хроническая рана с минимальными воспалительными явлениями и обильной экссудацией. Являются препаратами выбора для хронической раны с минимальными воспалительными явлениями и обильной экссудацией.

Гидрогели - альгинаты (Suprasorb A, Sorbalgon, Biatain, Curasorb, Cutinora Hydro, Algesite M) способны сорбировать и повышать вязкость экссудата, стабилизировать ионный состав раны. Применяются в фазе экссудации - пролиферации. Сфера применения: Раны без воспаления с высокой экссудацией и недостаточным ростом грануляций. Являются препаратами выбора для ран без воспаления с высокой экссудацией и недостаточным ростом грануляций.

Жирорастворимый мази (Метилурациловая мазь, Тетрациклиновая мазь, Мазь Вишневского, Винилин, Хлорофиллипт раствор масляный) обладают прямым антимикробным и местным раздражающим эффектом. Применяются в фазе пролиферации. Сфера применения: Вялогранулирующие раны с минимальным воспалительным и экссудативным компонентом.

Биодеградируемые препараты коллагена Примеры: Коллост (спектр форм), G-Derm (мембраны), Suprasorb C (повязка), Коллахит (мембраны) спосо Применяются в фазе пролиферации. Сфера применения: Вялогранулирующие раны с минимальным воспалительным и экссудативным компонентом.

Нейтральные атравматические повязки (Branolind, Hydrotull, Полоипран с диоксидином, Воскопран с пчелиным воском, Mepitel (сетчатые

покрытия)) способствуют поддержанию влажной среды раны, сорбируют избытки экссудата, механически защищают раневую поверхность.

Применяются в фазе эпителизации. Сфера применения: Острые и хронические поверхностные раны, покрытые здоровыми грануляциями, вне воспаления с большой площадью/замедленным заживлением. Являются препаратами выбора для донорские зон кожной пластики, ожоговых поверхностей, неосложнённых поверхностных ран у ослабленных/пожилых пациентов.

Эпителизирующие покрытия (Пантенол/Бепантен (крем), Эбермин/Эберпрот (крем), Эплан (аморфное покрытие), Аргосульфан (крем), Дермазин (крем), Фибротюль (композитная повязка), Цинк-желатиновая паста Унна) содержат эпителиальные факторы роста (Эбермин, Дермазин, Фибротюль) и обеспечивают внесение в рану питательных веществ.

Применяются в фазе эпителизации. Сфера применения: Острая и хроническая рана без некрозов и воспаления с низкой экссудацией и здоровыми грануляциями. Являются препаратами выбора для ран, в которых отсутствует только эпителий.

Кроме этого с целью стимуляции репаративных процессов в хронических ранах предложено много других методов и средств. Используется гипербарическая оксигенация [13], ультрафиолетовое и инфракрасное облучение, электробинт, криогенная стимуляция «углекислотным снегом» [14], низкоэнергетический лазер и квантовая терапия. Также применяются метаболитотропные препараты и их сочетание с другими препаратами и методами, антиоксиданты, средства, влияющих на липидный и белковый обмен, депротеинизированный деринат крови телят, комбинированное использование АТФ, андекалина, румалона, церебролизина и лидазы. Кроме этого широко применяются препараты провитамина В5 декспантенола и гиалуроновой кислоты, метилурацила, хитозана и др. [15, 16].

Коллаген является одним из наиболее перспективных биоматериалов, широко применяемых в мировой медицинской практике. Коллаген I типа,

полученный из кожи крупного рогатого скота, по своему составу и структуре максимально приближен к человеческому коллагену. Признано, что бычий коллаген является наиболее безопасным и биосовместимым материалом [17, 18].

Богатая тромбоцитами аутоплазма (БоТП) – источник факторов роста, которые привлекают в область повреждения прогениторные клетки и стимулируют их пролиферативную активность [25]. Это одно из направлений тканевой инженерии и клеточной терапии [24–26].

Израильскими учеными предложена технология CureXcell – местная цитокиновая терапия путем нанесения суспензии донорских лейкоцитов в рану[27].

4. Методы аутодермопластики

Поскольку кожный дефект при хронических ранах зачастую имеет слишком большую площадь, чтобы закрыться самостоятельно, встает вопрос о способах закрытия раневых дефектов при хронических ранах.

Аутодермопластика является распространенным методом замещения кожных дефектов. Она осуществляется с помощью вырезания фрагментов кожной ткани с последующей их пересадкой на место повреждения. Простейшим и в ряде случаев эффективным способом по праву считается аутодермопластика раны свободным расщепленным (толщиной 0,25–0,5 мм) кожным лоскутом.

Возможность одномоментного закрытия обширных ран, техническая простота операции, минимальная травматичность являются бесспорными достоинствами метода. При этом ряд существенных недостатков нередко ограничивает, а то и полностью исключает применение пластики расщепленным кожным лоскутом у больных. Дело в том, что этот вид кожной пластики не позволяет восстановить полноценный кожный покров и, соответственно, его использование мало пригодно для закрытия ран, расположенных на опорных, контактных и функционально значимых

поверхностях, где трансплантаты нередко изъязвляются уже в ближайшем послеоперационном периоде. Большинство же постнекрэктомических ран у больных с глубокими отморожениями расположено именно в таких областях.

Альтернативой дерматомной пластике является закрытие раневых дефектов полнослойными кожными лоскутами или комплексами тканей, перемещенными из отдаленных участков тела. В противовес питанию расщепленного кожного лоскута веществами с раневой поверхности, для приживания полнослойного кожного трансплантата (и уж, тем более, перемещенного комплекса тканей) необходимо наличие питающих сосудов. При пластике дефекта полнослойным кожным лоскутом, перемещенным из отдаленных участков тела (туловище, противоположная конечность и др.), традиционно используются 2 варианта: 1) свободная пересадка с реваскуляризацией лоскута путем наложения микрососудистых анастомозов и 2) пластика лоскутом на временной питающей ножке (итальянская пластика).

При всех своих положительных моментах пластика лоскутами на микрососудистых анастомозах в основном выполняется в специализированных и технически оснащенных центрах. Итальянская пластика, несмотря на определенные неудобства (вынужденное положение в течение 2–4 недель до пересечения питающей ножки лоскута), отличается технической простотой и высокой эффективностью, что позволяет рекомендовать ее применение в условиях гнойных хирургических отделений районных и городских больниц.

Говоря о положительных моментах пластики лоскутами, перемещенными из отдаленных участков тела, нельзя не отметить то, что в итоге они становятся денервированными. Игнорирование этого факта в послеоперационном периоде может привести к негативным последствиям, а именно – к появлению в области лоскута нейротрофических расстройств. Соответственно, пациент должен быть информирован о том, что лишенный чувствительности трансплантат нуждается в дополнительном внимании и уходе. И в этом случае его устойчивость к механическим нагрузкам не будет подвергаться сомнению[28].

Таким образом, закрытия раневых дефектов мягких тканей до сих пор остаётся открытым, поскольку метод аутодермопластики имеет ряд ограничений, а именно:

- Область раневого дефекта может находиться в анатомической зоне, имеющей уникальное строение и обладающей специфическими функциональными требованиями (например, область ладоней и стоп).
- При системных заболеваниях (например, сахарный диабет) кожа донорских участков может иметь такие же поражения, как и область раненого дефекта, и соответственно, может быть непригодна для аутодермопластики
- Дном зоны раненого дефекта может быть костная ткань и имплант, на которых приживление ткани невозможно.
- Раневой дефект может иметь очень большую площадь и объем, поэтому потенциал донорской области по отношению к объему тканей может быть ограничен.
- Взятие донорского кожного лоскута может сопровождаться значительным функциональным дефицитом и косметическими дефектами в донорской зоне.
- Также недостатком применения аутодермопластики на стопе является необходимость защиты пересаженных тканей от внешних воздействий. Это достигается временной (в течение 4-5 недель) фиксацией стопы в спицестержневом аппарате.

В настоящее время применение пластических методов для закрытия раневых дефектов оплачивается по ОМС только в случае, если это восстановительные реконструктивные пластические операции на молочной железе после радикального лечения опухоли. В остальных случаях применение пластических методов может требовать значительных финансовых затрат для пациента[29].

5. Биопластические материалы

Альтернативой аутодермопластике могут служить биопластические материалы. Наиболее современными видами перевязочных средств являются кожные эквиваленты. Сфера их применения довольно узка (фаза репарации), однако данные материалы способны решить задачи, с которыми иные перевязочные средства не справляются на должном уровне [29].

Кожные эквиваленты (КЭ) - это биоинженерные конструкции, заменяющие кожу. КЭ используют для восстановления структуры и, следовательно, барьерной функции кожи. Применение КЭ оптимизирует заживление ран, уменьшает болевой синдром, воспаление, а также предотвращает образование рубцов, контрактуры и пигментные дефекты [30].

Большинство КЭ представляют собой матрицу (скаффолд), имитирующую внеклеточный матрикс [31].

Некоторые КЭ содержат биоактивные молекулы, индуцирующие или поддерживающие процессы регенерации, а некоторые содержат и клеточный компонент - чаще всего культивированные клетки кожи человека.

Кожные эквиваленты можно классифицировать по замещаемому слою кожи (эпидермис, дерма, дермо-эпидермальный эквивалент), по наличию или отсутствию клеточного компонента, по наличию или отсутствию сигнальных молекул, по количеству слоев (один, два), по необходимости снимать/удалять (да, нет, один из слоев), по наличию скаффолда (да, нет, синтетический, природный, оба) [29].

В данной работе мы будем оценивать эффективность использования препаратов «Коллост», «ХитоПран», «Гелехит»

Все они являются АДМ (ацеллюлярными дермальными матриксами — бесклеточными КЭ) Бесклеточные эпидермальные эквиваленты созданы материалов, временно заменяющих эпидермис и выполняющих его функцию. Требования к таким материалам с необходимостью включают:

1. морфологическое сходство с тканями реципиента,
2. заданный период биодеградации,

3. способность поддерживать ключевые физико-химические параметры газо-обмена и гидробаланса,
4. защита раны от инфицирования,
5. стимуляция гисто- и органоспецифической репарации,
6. способность создавать оптимальные условия для первичной адгезии, миграции и пролиферации алло- и аутоклеток.

Материалы, используемые для разработки и производства эпидермальных КЭ, могут быть синтетическими или природными. Технологии их переработки - методы «полимерной химии», включающие получение и структурирование пористых пленок, методы получения ультратонких волокон, методы лиофильной сушки и ряд других. Это приводит к продуктам с несколько разными физико-механическими свойствами, с различающимися периодами и темпами биodeградации.

Несмотря на различия в технологиях и сырье, используемом в производстве, КЭ этого типа имеют схожие показания и противопоказания к применению, а также методики применения. К показаниям можно отнести:

1. пограничные ожоги,
2. ожоги IIIA степени большой площади,
3. трофические язвы и длительно незаживающие раны различного генеза.

В целом все бесклеточные эпидермальные КЭ характеризуются следующим:

1. имеют длительный срок хранения,
2. выпускаются в виде пластин различных размеров (от десятков см² до нескольких сотен см²),
3. не требуют специальных навыков в использовании,
4. цена за см² в 100-1000 раз ниже, чем за клеточные КЭ

В данной работе применялись препараты на основе коллагена и хитозана (Хитопран, Гелехит, Коллост).

Хитозан – природный биополимер, полисахарид, продукт деацетилирования хитина. Хитозан является нетоксичным, биосовместимым и биodeградируемым полимером, обладающим высокой биологической активностью и устойчивостью в природной среде. Кроме того, хитозан является недорогим веществом, который получают из природных возобновляемых ресурсов. Благодаря всем этим свойствам, хитозан широко применяется в практической медицине, например, в виде гидрогелевых лекарственных форм в сочетании с природными и синтетическими полимерами [32]. При контакте с ХТЗ резидентные клетки – фибробласты и эпителиоциты – синтезируют VEGF и GM-CSF в высоких концентрациях, что важно для ранней инициации процессов неоваскуляризации и ангиогенеза [33].

ХитоПран®. КЭ, представляющий собой нетканое полотно из нано- и субмикронных волокон на основе хитозана. Этот КЭ показан для лечения мозаичных и пограничных ожогов, для лечения язв различного генеза, язв на фоне диабета, пролежней. Продукт классифицируется следующим образом: 1. Эквивалент эпидермиса. 2. Бесклеточный. 3. Не содержит факторов роста. 4. Из природного полимера. 5. Однослойный. 6. Не надо снимать.

ГелеХит® - это стабильный гель на основе хитозана в аппликаторе.

Коллост® представляет собой Коллаген 1 типа нативный нереконструированный из шкуры крупного рогатого скота. Коллагеновый имплантат связывается с раной, фибробласты мигрируют к нему из окружающих тканей, и вторгаются в имплантат. Создается переходный матрикс, который стимулирует иммунную систему организма и активацию гранулоцитов, макрофагов и фибробластов, улучшает перенос факторов роста, высвобождающихся из клеток, усиливает миграцию фибробластов и пролиферацию эпителиальных клеток [34]. Основное преимущество и отличие отечественного препарата «Коллост» от других аналогичных материалов на основе коллагена заключается в том, что в данном препарате используется нативный нереконструированный коллаген I типа. В нем сохранена трехспиральная структура волокна, он имеет более высокие

показатели стабильности и является матрицей для направленной тканевой регенерации. Это позволяет использовать препарат «Коллост» не только как обычный микроимплантат, но и с целью активизации синтеза собственного коллагена [19–22].

Комплексное применение хитозана и коллагена в качестве основы для раневого покрытия обеспечивает оптимальные условия для заживления раны. В ходе поглощения раневого отделяемого исследуемое нами покрытие переходило в гелеобразное состояние, что способствовало пролонгированному выделению в рану иммобилизованных компонентов (диоксидина и лидокаина), а также поддерживало влажную среду и защищало поверхность раны от дальнейшего загрязнения. Известно, что хитозан стимулирует процесс пролиферации (воздействует на фактор роста эндотелия сосудов и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), а коллаген, входящий в состав комплекса, является матрицей для роста новой ткани, замещающей раневой дефект [35, 36]. Данное обстоятельство было подтверждено на основании гидроксипролинового, гистологического и морфометрического методов исследования [37].

Изученные путем проведения многоэтапного исследования раневые покрытия на основе хитозана подтвердили прогнозируемые при их разработке свойства: устойчивую адгезию к биологическим тканям, каркасную функцию и способность быть матрицей-носителем для лекарственного препарата, введенного в его структуру [38].

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть исследования выполнялась в период с ноября 2022 по апрель 2023 года на основании ретроспективного анализа историй болезни и проспективного анализа результатов лечения пациентов, проведённого на

кафедре факультетской хирургии в хирургическом отделении клиники высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова.

В исследовании участвовало 56 пациентов с хроническими ранами различной этиологии и локализации в стадии регенерации. Наиболее часто встречающимися хроническими ранами являются длительно незаживающие послеоперационные раны либо хронические раны нижних конечностей различной этиологии, поэтому для сравнения пациенты были разделены на следующие группы: пациенты с хроническими послеоперационными ранами мягких тканей и пациенты с хроническими ранами нижних конечностей.

Пациенты с хроническими послеоперационными ранами мягких тканей

Исследуемая группа – 19 пациентов, которым проводилась стандартная схема консервативного и хирургического лечения хронических ран в сочетании с применением препаратов нативного коллагена и нановолокон хитозана.

Контрольная группа – 18 пациентов, которым проводилась стандартная схема консервативного и хирургического лечения хронических ран.

Критерии включения:

- пациенты, имеющие хронические резаные послеоперационные раны в стадии регенерации.
- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет.

Критерии исключения:

- Пациенты с ранами, дном или стенками которых является костная ткань.
- Пациентами с ранами в другой фазе раневого процесса.

Пациенты с хроническими ранами нижних конечностей

Исследуемая группа – 11 пациентов, которым проводилась стандартная схема консервативного и хирургического лечения хронических ран в

сочетании с применением препаратов нативного коллагена и нановолокон хитозана.

Контрольная группа – 8 пациентов, которым проводилась стандартная схема консервативного и хирургического лечения хронических ран.

Критерии включения:

- пациенты, имеющие хронические раны нижних конечностей в стадии регенерации.
- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 90 лет.

Критерии исключения:

- Пациенты, имеющие послеоперационные хронические раны нижних конечностей
- Пациентами с ранами в другой фазе раневого процесса.

Методы исследования:

Клиническое обследование

1. Характер жалоб и сбор анамнеза.

2. Оценка местного статуса:

- наличие признаков гнойного воспаления
- параметры раны
- фаза раневого процесса
- характер и количество раневого отделяемого
- состояние мягких тканей в ране, наличие некрозов, карманов, полостей

3. Лабораторные исследования:

- Клинический анализ крови.
- Общий анализ мочи.

4. Измерение площади раневой поверхности в течение всего срока наблюдения и лечения пациента.

5. Микробиологическое исследование раневого содержимого.

Порядок лечебно-диагностических мероприятий

При изучении анамнеза и жалоб особое внимание обращалось на:

- длительность заболевания, наличие местного воспалительного синдрома, характер отделяемого и локализацию
- какое лечение проводилось ранее и его результаты.
- Наличие сопутствующих заболеваний и их лечение

При оценке местного статуса рассматривали следующие параметры:

- измерение площади раневой поверхности в динамике;
- оценка фазы раневого процесса;
- сроки наступления фазы репарации в хронической ране.

Лабораторные исследования.

Клинический анализ крови, выполнялся пациентам при поступлении для оценки тяжести их состояния, а также на протяжении лечения не реже, чем 1 раз в 10 дней, с целью контроля.

Общий анализ мочи и биохимический анализ крови выполняли при госпитализации пациентов для оценки функционального состояния систем органов, параметров обмена веществ. При необходимости проводился контроль данных проб.

Микробиологическое исследование раневого содержимого выполнялось не всем пациентам с гнойно-некротической инфекцией перед началом хирургического и консервативного лечения и перед началом использования препаратов нативного коллагена. Наличие в ране условно-патогенных или патогенных микроорганизмов в количестве до 10^5 КОЕ/мл не являлось противопоказанием к использованию препаратов нативного коллагена.

Гистологическое исследование биоптатов раневой поверхности проводилось для оценки качества и темпа роста грануляционной ткани.

Для измерения площади раневой поверхности использовалось фотографирование ран, далее подсчитывалась площадь раневой поверхности

путем обработки фотографий в специальном программном приложении - MOWA - Mobile Wound Analyzer.

Измерения проводились в день обращения пациента, а также на 7,14,21,28 сутки. Процент уменьшения раны за промежутки времени определяется по формуле:

$$\Delta S = \frac{(S - S_n) \cdot 100}{S \cdot t}$$

где S – величина площади раны при первом измерении (см²); S_n – величина площади раны в день последующего измерения (см²); t – число суток между измерениями.

При анализе результатов лечения учитывались следующие данные:

- сроки, прошедшие до полного заживления хронической раны
- препараты, использованные для местного лечения;
- флора хронической раны;
- сроки наступления фазы репарации в ране.
- Динамика S раны в зависимости от групп пациентов

Контроль отдаленных результатов лечения пациентов исследуемых групп производился на амбулаторном осмотре.

Тактика лечения пациентов с хроническими ранами

При поступлении пациентов по возможности проводился посев раневого содержимого на флору. При заборе материала соблюдались общие требования к данной процедуре.

Обязательно всем пациентам проводилась коррекция основного и сопутствующего заболевания

Всем пациентам проводилась радикальная хирургическая обработка: вскрытие и дренирование затеков при их наличии, некрэктомия, а также проводилась местная терапия.

Пациентам основной группы проводилось местное лечение раны соответственно стадии раневого процесса без применения КЭ.

У пациентов основной группы в III фазу раневого процесса (при начале эпителизации) использовались препараты коллагена и нановолокон хитозана (60 vs 40%). После полного очищения ран амбулаторно выполнялась трансплантация в рану биodeградируемых ацеллюлярных матриксов (АДМ) на основе коллагена в форме порошка или геля и нановолокон хитопрана в форме геля или раневой повязки.

Экспозиция препарата составляла 7 дней. Через 7 суток отмечался рост полноценной грануляционной ткани по всей поверхности протеза высотой. В последующем во время этапных перевязок отмечалось постепенное сокращение площади и полости раны, активный рост грануляционной ткани, появление краевой и островковой эпителизации.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов производилась путем вычисления следующих величин: средней арифметической величины (M), среднего квадратического отклонения (σ) и средней ошибки средней арифметической (m).

$$M = \frac{\sum V}{N} ; \quad \sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{N}} ; \quad m = \frac{\sigma}{\sqrt{N}} ; \quad d = V - M$$

где N – количество числовых измерений определенного признака в вариационном ряду и V – числовое измерение определенного признака вариационного ряда.

Для того, чтобы по части явления можно было судить о явлении в целом и его закономерностях, производилась оценка достоверностей результатов исследования. Мерой достоверности показателя являлась его ошибка, показывающая, насколько результат, полученный при выборочном исследовании, отличается от результата, который мог бы быть получен при сплошном исследовании всей генеральной совокупности.

Средняя ошибка относительных величин определялась по формуле:

$$m_p = \pm \sqrt{\frac{Pq}{N}}$$

где m_p – средняя ошибка показателя, P – показатель, q – основание – P , т.е. $(100-P)$, $(1000-P)$ и т.д., N – общее число наблюдений.

Достоверность разности средних величин t рассчитывалась по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где M_1 и M_2 – сравниваемые средние, а m_1 и m_2 – их ошибки.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни.

При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический

критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки результатов лечения пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с хроническими послеоперационными рани мягких тканей и пациенты с хроническими ранами нижних конечностей.

Результаты исследования у пациентов с хроническими послеоперационными рани мягких тканей

Пациенты были разделены на 2 группы: исследуемая и контрольная. В группе контроля в исследовании участвовали 8 мужчин и 10 женщин, а в исследуемой группе 9 мужчин и 10 женщин. Средний возраст мужчин в группе контроля составил 64 года, в исследуемой группе 61 год. Средний возраст женщин в группе контроля составил 63 года, в исследуемой группе 64 года. Таким образом, мы можем сделать вывод, что в нашем исследовании наблюдается равномерное распределение пациентов двух групп по полу и возрасту (Таблица 1).

		Контроль	Исследуемая
Количество	Мужчины	8	9
	Женщины	10	10
Возраст (лет)	Мужчины	64	61
	Женщины	63	64

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту.

Возраст больных на момент обращения составил (средний возраст 63 ± 7 лет), минимальный возраст включения в исследование составил 44 года, а

максимальный 75 лет. Распределение пациентов в доверительном интервале выглядит следующим образом (61 – 65 лет 95% ДИ / Q₁–Q₃) (Таблица 2)

Таблица 2 - Описательная статистика количественных переменных

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст, M ± SD	63 ± 7	61 – 65	37	44	75

Распределение пациентов по полу составило 45,9% мужчин и 54,1% женщин (таблица 3).

Таблица 3 - Описательная статистика категориальных переменных

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	мужской пол	17	45,9	29,5 – 63,1
	женский пол	20	54,1	36,9 – 70,5

Нами был проведен анализ зависимости сроков лечения от проводимого лечения, и были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,003$) (используемый метод: *U-критерий Манна–Уитни*). В исследуемой группе медиана составила 3 недели, в то время как в контрольной группе медиана составила 5 недель (таблица 4).

Таблица 4 – Анализ показателя "Сроки лечения (недели)" в зависимости от показателя "Препарат"

Показатель	Категории	Сроки лечения (недели)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	

Препарат	контрольная группа	5	3 – 8	18	0,003*
	исследуемая группа	3	2 – 3	18	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Главной целью исследования было сравнить динамику площади раны и скорости заживления в исследуемых группах (таблица 5).

Таблица 5 – Анализ динамики скорости заживления в зависимости от показателя "Препарат"

Препарат	Этапы наблюдения								p
	Скорость заживления с 1 по 7 день		Скорость заживления с 7 по 14 день		Скорость заживления с 14 по 21 день		Скорость заживления с 21 по 28 день		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
исследуемая группа	3 (n=19)	2 – 5	5 (n=19)	4 – 6	6 (n=19)	3 – 8	7 (n=19)	5 – 9	$< 0,001^*$ pСкорость заживления с 1 по 7 день – Скорость заживления с 14 по 21 день = 0,033 pСкорость заживления с 1 по 7 день – Скорость заживления с 21 по 28 день < 0,001 pСкорость заживления с 7 по 14 день – Скорость заживления с 21 по 28 день = 0,021

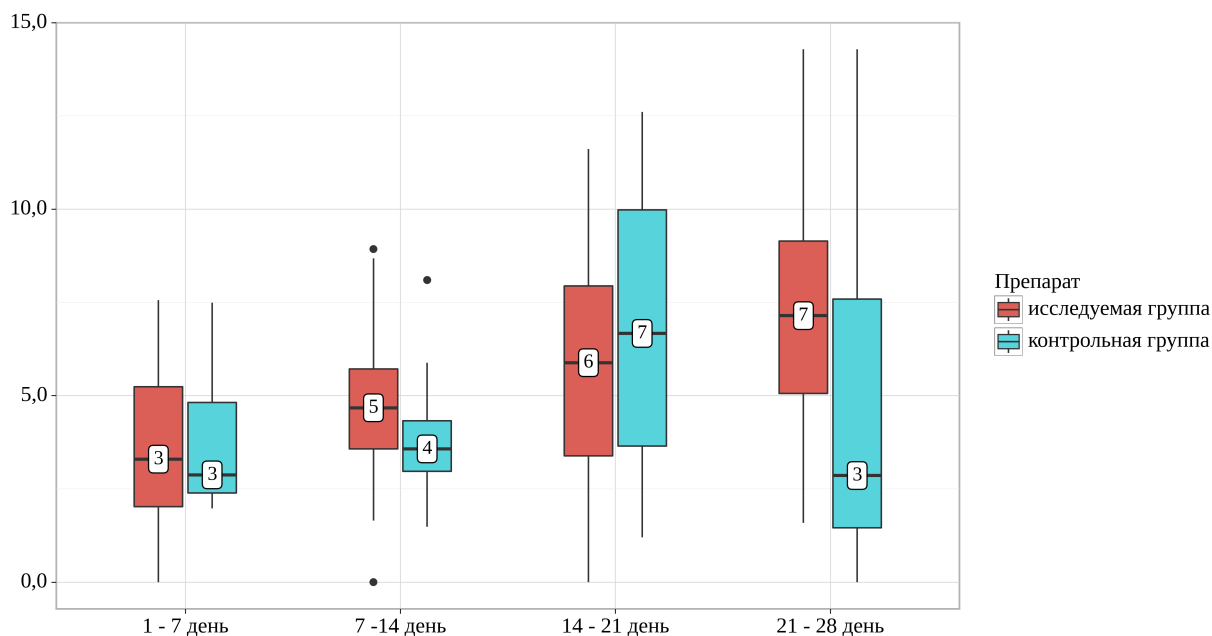


Рисунок 1 – Анализ динамики скорости заживления в зависимости от показателя «Препарат»

кон тро льн ая гру ппа	3 (n= 16)	2 – 5	4 (n= 16)	3 – 4	7 (n = 16)	4 – 10	3 (n= 16)	1 – 8	0,145
р	0,691	0,207	0,353	0,042*	–				

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным на этапе Скорости заживления с 1 по 7 день нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,691$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Проведенный анализ показал, что при анализе показателя на этапе Скорости заживления с 7 по 14 день нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,207$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В ходе сравнения показателя на этапе Скорости заживления с 14 по 21 день нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,353$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В процессе сравнения показателя на этапе Скорости заживления с 21

по 28 день были выявлены существенные различия ($p = 0,042$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) (рисунок 1).

Был выполнен анализ динамики скорости заживления в зависимости от проводимого лечения. В ходе анализа в группе исследуемой группы были установлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). В ходе анализа в группе контрольной группы группы нам не удалось выявить статистически значимых изменений ($p = 0,145$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Также был выполнен анализ динамики относительной площади раны в зависимости от проводимого лечения.

Был выполнен анализ динамики скорости заживления в зависимости от показателя «Препарат» (таблица 6).

Таблица 6 – Анализ динамики относительной площади раны в зависимости от показателя "Препарат"

Препарат	Этапы наблюдения										p
	относительная площадь раны в 1 день		относительная площадь раны на 7 день		относительная площадь раны на 14 день		относительная площадь раны на 21 день		относительная площадь раны на 28 день		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	

ис сл ед уе ма я гр уп па	10 0 (n= 19)	100 – 100	77 (n =1 9)	63 – 86	50 (n= 19)	42 – 61	28 (n= 19)	16 – 42	16 (n =1 9)	9 – 20	< 0,001*
											Ротнoсительная площадь раны в 1 день – относительная площадь раны на 14 день = 0,002
											Ротнoсительная площадь раны в 1 день – относительная площадь раны на 21 день < 0,001
											Ротнoсительная площадь раны в 1 день – относительная площадь раны на 28 день < 0,001
											Ротнoсительная площадь раны на 7 день – относительная площадь раны на 21 день = 0,002
											Ротнoсительная площадь раны на 7 день – относительная площадь раны на 28 день < 0,001
											Ротнoсительная площадь раны на 14 день – относительная площадь раны на 28 день = 0,002

к о н т р о ль на я г р у п а	10	100	80	66 –	58	44 –	28	13 –	13	9 –	< 0,001*
	0 (n=16)	– 100	(n=16)	83	(n=16)	64	(n=16)	45	(n=16)	29	Ротнoсительная площадь раны в 1 день – относительная площадь раны на 14 день = 0,005 Ротнoсительная площадь раны в 1 день – относительная площадь раны на 21 день < 0,001 Ротнoсительная площадь раны в 1 день – относительная площадь раны на 28 день < 0,001 Ротнoсительная площадь раны на 7 день – относительная площадь раны на 21 день = 0,004 Ротнoсительная площадь раны на 7 день – относительная площадь раны на 28 день < 0,001 Ротнoсительная площадь раны на 14 день – относительная площадь раны на 28 день = 0,005
р	nan		0,691		0,508		0,791		0,739		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В ходе сравнения показателя на этапе относительной площади раны в 1 день не удалось установить статистически значимых различий ($p = \text{nan}$)

(используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В ходе сравнения показателя на этапе относительной площади раны на 7 день не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,691$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При анализе показателя на этапе относительной площади раны на 14 день не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,508$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При анализе показателя на этапе относительной площади раны на 21 день нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,791$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В ходе анализа показателя на этапе относительной площади раны на 28 день нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,739$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

В ходе анализа в группе исследуемой группы были установлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). В ходе анализа в группе контрольной группы группы были выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (рисунок 2).

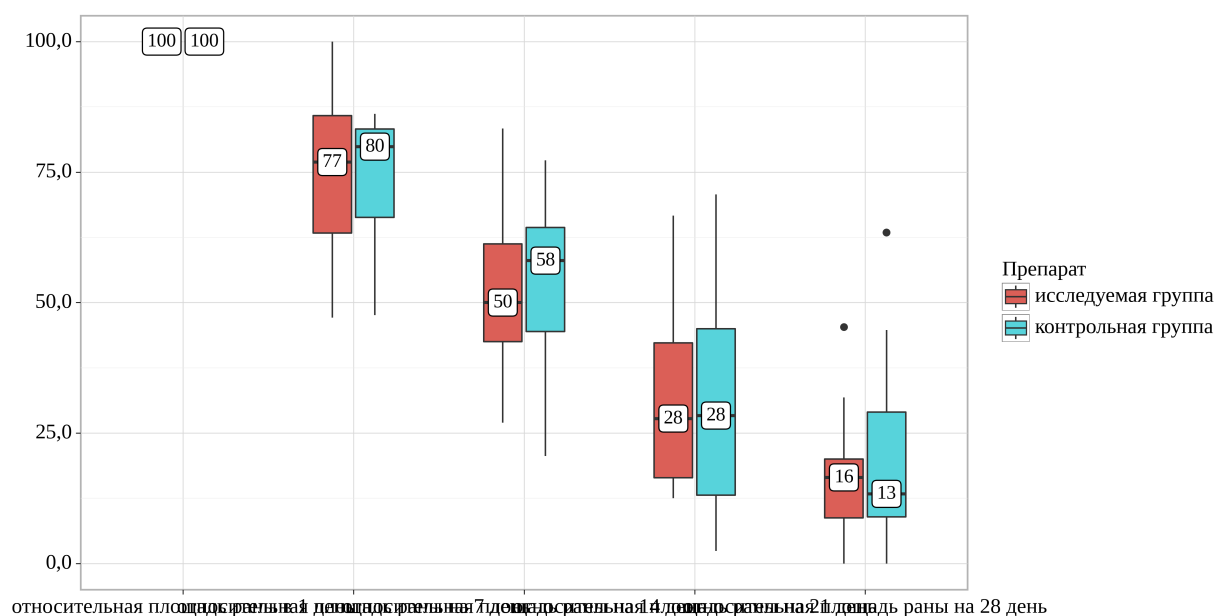


Рисунок 2 – Анализ динамики относительной площади раны в зависимости от показателя "Препарат"

Результаты исследования у пациентов с хроническими ранами нижних конечностей артериальной и венозной этиологии

Пациенты были разделены на 2 группы: исследуемая и контрольная. В группе контроля в исследовании участвовали 3 мужчины и 5 женщин, а в исследуемой группе 4 мужчины и 7 женщин. Средний возраст мужчин в группе контроля составил 63 года, в исследуемой группе 61 год. Средний возраст женщин в группе контроля составил 67 лет, в исследуемой группе 71 год. Таким образом, мы можем сделать вывод, что в нашем исследовании наблюдается равномерное распределение пациентов двух групп по полу и возрасту (Таблица 7).

		Контроль	Исследуемая
Количество	Мужчины	3	4
	Женщины	5	7
Возраст (лет)	Мужчины	63	61
	Женщины	67	71

Таблица 7. Распределение пациентов по полу и возрасту.

Возраст больных на момент обращения составил (средний возраст 67 ± 7 лет), минимальный возраст включения в исследование составил 51 года, а максимальный 86 лет. Распределение пациентов в доверительном интервале выглядит следующим образом (62 – 73 лет 95% ДИ / Q_1-Q_3) (Таблица 8)

Таблица 8 - Описательная статистика количественных переменных

Показатель	$M \pm SD$	95% ДИ	n	min	max
Возраст	67 ± 12	62 – 73	19	51	86

Распределение пациентов по полу составило 36,8% мужчин и 63,2% женщин (таблица 9).

Таблица 9 - Описательная статистика категориальных переменных

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	мужской пол	7	36,8	16,3 – 61,6
	женский пол	12	63,2	38,4 – 83,7

Нами был проведен анализ зависимости сроков лечения от проводимого лечения, и были установлены статистически значимые различия ($p = 0,005$) (используемый метод: *U*-критерий Манна–Уитни). В исследуемой группе медиана составила 4 недели, в то время как в контрольной группе медиана составила 6 недель (таблица 10).

Таблица 10 – Анализ показателя "Сроки лечения (недели)" в зависимости от показателя "Препарат"

Показатель	Категории	Сроки лечения (недели)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Препарат	контрольная группа	6	5 – 8	9	0,005*
	исследуемая группа	4	3 – 4	8	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Главной целью исследования было сравнить динамику площади раны и скорости заживления в исследуемых группах.

Был выполнен анализ динамики скорости заживления в зависимости от показателя «Препарат» (таблица 11).

Таблица 11 – Анализ динамики скорости заживления в зависимости от показателя "Препарат"

Этапы наблюдения

Препарат	Скорость заживления с 1 по 7 день		Скорость заживления с 7 по 14 день		Скорость заживления с 14 по 21 день		Скорость заживления с 21 по 28 день		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
исследуемая группа	3 (n=11)	1 – 4	2 (n=11)	2 – 3	2 (n=11)	2 – 5	6 (n=11)	5 – 8	0,001* pСкорость заживления с 1 по 7 день – Скорость заживления с 21 по 28 день = 0,007 pСкорость заживления с 7 по 14 день – Скорость заживления с 21 по 28 день = 0,038 pСкорость заживления с 14 по 21 день – Скорость заживления с 21 по 28 день = 0,021
контрольная группа	1 (n=8)	1 – 2	3 (n=8)	2 – 4	2 (n=8)	1 – 2	4 (n=8)	3 – 6	0,007* pСкорость заживления с 1 по 7 день – Скорость заживления с 21 по 28 день = 0,037
p	0,013*		0,804		0,159		0,069		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных на этапе Скорости заживления с 1 по 7 день были выявлены существенные различия ($p = 0,013$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При сравнении показателя на этапе Скорости заживления с 7 по 14 день нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,804$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В ходе анализа показателя на этапе Скорости заживления с 14 по 21 день не

удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,159$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При анализе показателя на этапе Скорости заживления с 21 по 28 день нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,069$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

В ходе анализа в группе исследуемой группы были установлены статистически значимые изменения ($p = 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). Проведенный анализ показал, что в группе контрольной группы нами были установлены статистически значимые изменения ($p = 0,007$) (используемый метод: критерий Фридмана) (рисунок 3).

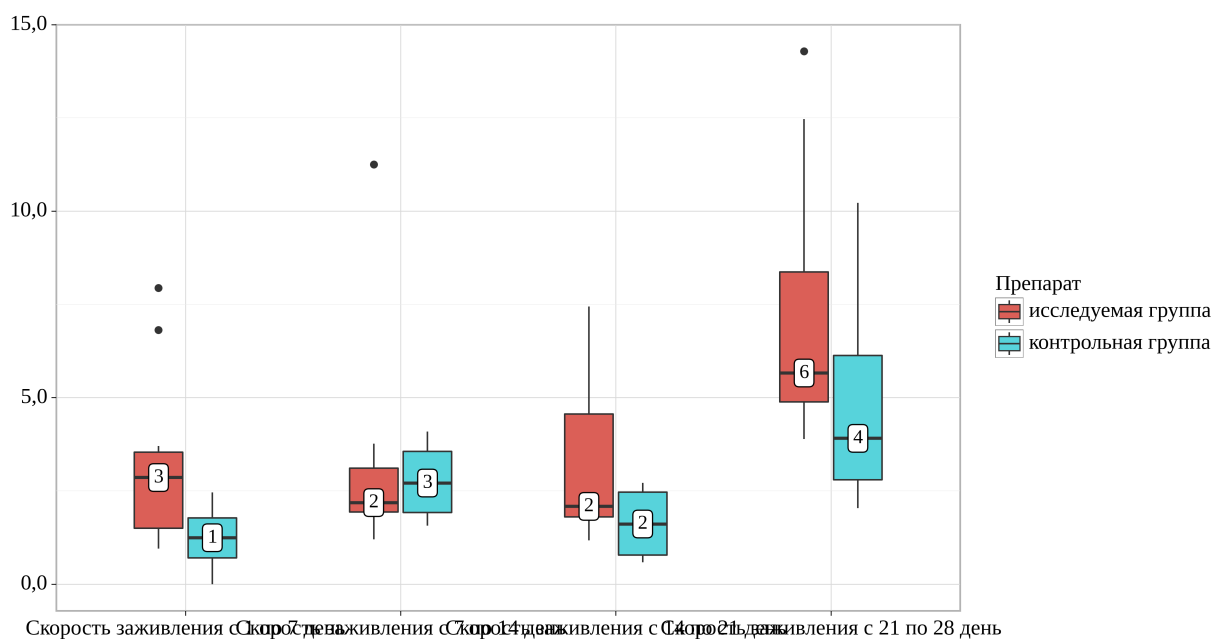


Рисунок 3 – Анализ динамики скорости заживления в зависимости от показателя "Препарат"

Также был выполнен анализ динамики площади раны в зависимости от показателя «Препарат» (таблица 12).

Таблица 12 – Анализ динамики площади раны в зависимости от показателя "Препарат"

Этапы наблюдения

Пр епа рат	относите льная площадь раны в 1 день		относите льная площадь раны на 7 день		относите льная площадь раны на 14 день		относите льная площадь раны на 21 день		относите льная площадь раны на 28 день		р
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	

исс ле ду ем ая гру пп а	10										< 0,001*	
	0	100	80		67	57	20				Ротнoсительная площадь раны в 1 день – относительная площадь раны на 14 день = 0,041	
	(n = 1)	– 100	(n = 11)	75 – 90	(n = 1)	57 – 75	(n = 1)	34 – 63	(n = 1)	9 – 38	Ротнoсительная площадь раны в 1 день – относительная площадь раны на 21 день < 0,001	
	1)				1)	1)	1)				Ротнoсительная площадь раны на 7 день – относительная площадь раны на 28 день < 0,001	
											Ротнoсительная площадь раны на 7 день – относительная площадь раны на 21 день = 0,041	
											Ротнoсительная площадь раны на 7 день – относительная площадь раны на 28 день < 0,001	
											Ротнoсительная площадь раны на 14 день – относительная площадь раны на 28 день = 0,041	

КО НТ ро ль на я гру пп а	10 0 (n =8)	100 – 100	91 (n= 8)	88 – 95	75 (n =8)	72 – 76	67 (n =8)	61 – 70	42 (n =8)	37 – 48	< 0,001*
											Ротнoсительная площадь раны в 1 день – относительная площадь раны на 21 день = 0,011
р	nan	0,013*	0,116	0,020*	0,046*						Ротнoсительная площадь раны в 1 день – относительная площадь раны на 28 день < 0,001
						Ротнoсительная площадь раны на 7 день – относительная площадь раны на 28 день = 0,005					
											–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из полученных данных на этапе относительной площади раны в 1 день не удалось установить статистически значимых различий ($p = \text{nan}$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В ходе анализа показателя на этапе относительной площади раны на 7 день были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,013$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В ходе сравнения показателя на этапе относительной площади раны на 14 день нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,116$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Проведенный анализ показал, что при сравнении показателя на этапе относительной площади раны на 21 день были выявлены существенные различия ($p = 0,020$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В

ходе сравнения показателя на этапе относительной площади раны на 28 день были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,046$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

В процессе анализа в группе исследуемой группы отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). В ходе анализа в группе контрольной группы отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (рисунок 4).

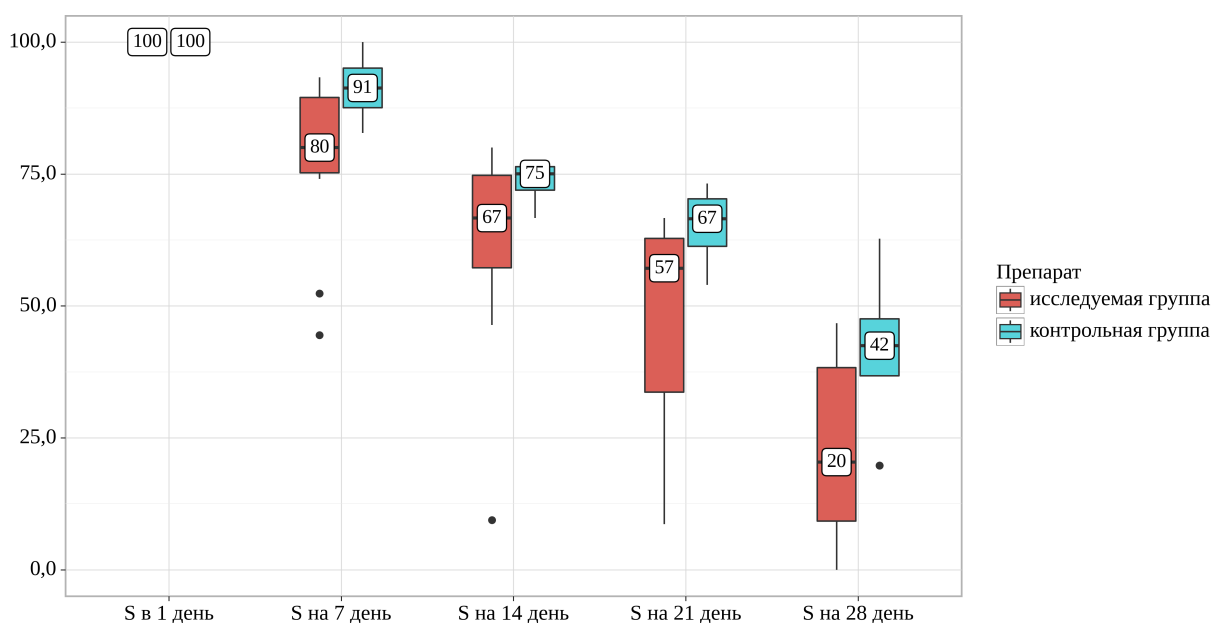


Рисунок 4 – Анализ динамики площади раны в зависимости от показателя "Препарат"

Таким образом, в нашем исследовании мы достигли следующих результатов:

1. Все раны полностью эпителизовались
2. Оценка косметического дефекта в исследуемой группе по Ванкуверской шкале составила в среднем 5 баллов
3. Осложнений заживления отмечено не было
4. Происходит полная биodeградация КЭ, что приводит к отсутствию реакций отторжения

5. Сократились сроки лечения в исследуемых группах. В исследуемой группе пациентов с хроническими послеоперационными ранами медиана составила 3 недели, в то время как в контрольной группе медиана составила 5 недель ($p = 0,003$). В исследуемой группе пациентов с хроническими ранами нижних конечностей медиана составила 4 недели, в то время как в контрольной группе медиана составила 6 недель ($p = 0,005$).

6. В исследуемой группе пациентов с хроническими послеоперационными ранами было выявлено статистически значимое увеличение скорости заживления раны с 21 по 28 сутки по сравнению с контрольной группой ($p = 0,042$)

7. В исследуемой группе у пациентов с хроническими ранами нижних конечностей были выявлены статистически значимые различия в относительной площади раны на 7, 21 и 28-е сутки по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

ВЫВОДЫ

1. Применение КЭ обеспечивает увеличение скорости заживления ран и ускорение сокращения раневой поверхности.

2. Применение КЭ позволяет в среднем на 2 недели сократить сроки лечения в сравнении со стандартными методами лечения. Применение КЭ не требует частой смены повязок (1 раз в неделю), не вызывает болевых ощущений, не требует проведения анестезии и специальной подготовки раны.

3. КЭ могут быть использованы на раневых дефектах любой конфигурации и любой локализации, могут использоваться как альтернатива при невозможности применения аутодермопластики.

Практические рекомендации

1. Выбор КЭ должен осуществляться индивидуально
2. Применение КЭ может служить альтернативой аутодермопластике
3. КЭ могут быть использованы для сокращения раневого дефекта как подготовительный этап для последующего проведения кожной пластики

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lukas FB, Seyed AA. Evaluation of Patients' Preferences for Skin Grafting in Plastic-Surgical Defect Coverage. *World J Plast Surg.* 2020 Sep; 9(3): 259–26
2. Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Лагвилова М.Г., Алексеев А.А. Остаточные длительно существующие ожоговые раны: определение и особенности лечения. *Комбустиология*, 2010, 40.
3. Храмин В.Н. Современные аспекты местного лечения хронических ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Научно-практический медицинский журнал ЭНЦ РАМН*, 2005, 4.
4. Fowler E. Chronic wounds: an overview. *Chronic wound care / Edited by D. Krasner. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania. 1990: 12-8.*
5. Klein LK, Lies RL. Topical treatment for chronic wounds: an overview. *Chronic wound care / Edited by D. Krasner. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania. 1990: 263-5.*
6. Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны. *Мед. Новости*, 2003, 6: 3-10.
7. Robson MC. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg. Clin. North. Am.*, 1997, 77: 637-50.
8. Knighton DR, Fiegel VD, Ciresi KF, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. *Ann. Surg.*, 1986, 204: 322-30.
9. Токмакова А.Ю., Страхова Г.Ю., Галстян Г.Р. Современная концепция ведения больных с хроническими ранами и сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2005, 1.
10. Keast DH, Bowering K, Evans AW, MacKean G, Burrows C, D'Souza L. MEASURE: A proposed assessment framework for

- developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Rep Reg*, 2004, 12: 1-17.
11. Оболенский В.Н., Родоман Г.В., Никитин В.Г., Карев М.А. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы. *РМЖ*, 2009, 17, 25(364): 1647-62.
 12. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. *РМЖ*. 2013;5:282.
 13. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Rep Reg*, 2003, 11: 1-28.
 14. Ефуни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. М., Медицина. 1986./Efuni S.N. Guidance on hyperbaric oxygenation. М., Meditsina, 1986.
 15. Курганский К.Н., Климин В.Л. Использование криогенной стимуляции в лечении хронических ран. Матер. Межд. 68-й научной итоговой студ. конф. Под ред. Новицкого В.В. Томск. 2009.
 16. Звягинцева Т.В., Халин И.В. Метаболитотропная терапия хронических ран. Харьков. 2011, 183 с.
 17. Гусева С.Л., Макарова Н.Н., Трухова В.В., Хисматов Р.Р. Актовегин в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии. *РМЖ*, 2008, 16(29).
 18. Fagien S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). *Plast. Reconstr Surg.*, 2000,; 105(1): 362-73.
 19. Кольман Я. Рем К.Г. Наглядная биохимия. М.: Мир. 2004, 469 с.
 20. Лоран О.Б., Серегин А.В., Синякова Л.А., Дементьева А.В., Твердохлебов Н.Е. Хирурги- ческая коррекция мочевого свища у женщин с использованием биоматериала «Коллост». Материалы 2 регионального научного форума «Мать и дитя». Сочи. 2008: 171.

21. Нестеренко В.Г., Кубанова А.А., Сафоян А.А., Суслов А.П., Забненкова О.В., Нестеренко С.В. Нативный нереконструированный коллаген «Коллост» – физиологическая матрица для коррекции дефектов кожи. Санкт-Петербургский институт красоты, ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва. Тезисы 2 Форума Медицины и Красоты НАДК. М., 2009.
22. Склянчук Е.Д. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации. Дисс. докт. мед. Москва. 2009, 260 с.
23. Шестаков И.А. Применение препарата «Коллост» для профилактики несостоятельности толстокишечных анастомозов. Дисс. канд. мед. Москва. 2009, 98 с.
24. Чекалина Е.Н. Роль тромбоцитарного концентрата в восстановлении и регенерации тканей. Дентал Юг, 2005, 3(32): 23.
25. Калмыкова Н.В., Скоробогатая Е.В., Берестовой М.А., Кругляков П.В., Эстрина М.А., Афанасьев Б.В., Полынцев Д.Г. Сравнительная характеристика тромбоцитарных лизатов от разных доноров. Клеточные технологии в биологии и медицине, 2011, 2: 114-17.
26. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра. 2011: 10-56./ Mazurov A.V. Physiology and pathology of platelets. M.: Literra. 2011: 10-56.
27. Delgado JJ, Sánchez E, Baro M, Reyes R, Evora C, Delgado A. *J Mater Sci Mater Med*, 2012, 29(8): 1903-12.
28. Гостищев В.К., Липатов К.В., Комарова Е.А. и др. Кожно–пластические операции у больных с отморожениями конечностей. РМЖ. 2009;25:1639.
29. Богданов С.Б., Островский Н.В., Афанасов И.М. И соавт. Кожные эквиваленты. Москва, 2022

30. R. E. Horch, J. Kopp, U. Kneser, J. Beier, and A. D. Bach, "Tissue engineering of cultured skin substitutes," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 9, no. 3, pp. 592-608, Jul. 2005
31. K. Vig et al., "Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering," *Int. J. Mol. Sei.*, vol. 18, no. 4, p. 789, Apr. 2017
32. Г.К. Абилова, Д.Н. Махаева, Г.С. Ирмухаметова, В.В. Хуторянский. Гидрогели на основе хитозана и их применение в медицине. Вестник КазНУ. Серия химическая. – 2020. – No 2
33. И. В. Зудина, А. П. Ведяева, Н. В. Булкина, П. В. Иванов, А. Ф. А. Альзубейди Изучение воздействия хитозана на процесс заживления костного дефекта в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2016. Т. 16, вып. 2: 171-179
34. Инструкция по применению медицинского изделия «Материал коллагеновый рассасывающийся «КОЛЛОСТ®» для заполнения дефектов костей, контурной пластики мягких тканей и покрытия неинфицированных раневых поверхностей»
35. Парамонова О. А., Савченко Ю. П., Гайворонская Т. В., Бабичев С. А., Гербова Т. В. [и др.]. Применение ране- вого покрытия «Аквасель Ag + повязка Гидрофайбер» в комплексном лечении больных флегмонами лица и шеи. *Клиническая стоматология*. 2017;83(3): 44- 47.
36. Попова Т. В., Толстикова Т. Г., Летягин А. Ю., Жукова Н. А., Богатова Н. П. [и др.]. Влияние новой мазевой композиции Ag/ТАГА и хитозан-геля на лечение экспе- риментальных ран различной этиологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(1):47-54.
37. А. И. Бежин, В. А. Липатов, Э. В. Фрончек, А. Ю. Григорьян, М. Д. з. Наимзада. Лечение инфицированных ран хитозан- коллагеновым комплексом с диоксидином и лидокаином. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2019;14(1.2): 159-163

38. Ушмаров Д.И., Гуменюк С.Е., Гуменюк А.С., Гайворонская Т.В., Караблина С.Я., Поморцев А.В., Сотниченко А.С., Мелконян К.И., Григорьев Т.Е. Сравнительная оценка многофункциональных раневых покрытий на основе хитозана: многоэтапное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2021; 28(3): 78–96.