

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-1-165-173

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТКАНЕВЫХ ЭКВИВАЛЕНТОВ В ЛЕЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ

Е.М. Фоминых^{1, 2}, В.Н. Митрофанов³, О.П. Живцов³, А.А. Стручков³, В.Ф. Зубрицкий¹,
Ю.Н. Лебедева⁴, Е.А. Воротеляк^{5, 6}, Ю.В. Суханов^{5, 6}

¹ Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Российская Федерация

² ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴ Главный клинический госпиталь МВД РФ, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБУН «Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН», Москва, Российская Федерация

⁶ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Хронические раны являются распространенной и социально значимой проблемой во всем мире. Золотым стандартом лечения хронических ран является аутодермопластика, однако ее выполнение не всегда возможно у довольно большой группы больных, в том числе из-за высокого риска отторжения аутодермотрансплантата, дефицита донорского материала, нежелания пациента подвергать себя хирургической операции с часто непредсказуемым результатом. Возможным решением проблемы является использование эквивалентов кожи из аллогенного донорского материала. Использование аллогенных (донорских) человеческих клеток позволит восполнить дефицит донорских ресурсов пациента, выполнить закрытие раневого дефекта без нанесения пациенту дополнительного повреждения. В настоящей статье представлен обзор применения в клинических исследованиях и реальной клинической практике зарубежных и отечественных биомедицинских клеточных продуктов. Сделаны выводы об эффективности рассмотренных биомедицинских клеточных продуктов в лечении хронических ран, дана оценка проведенным исследованиям, даны рекомендации по наиболее эффективному использованию аллогенных дерматотропных биомедицинских клеточных продуктов.

Ключевые слова: биомедицинские клеточные продукты, дерматотропные препараты, биоинженерные конструкции, эквиваленты кожи, ожоги, диабетические язвы, диабетическая стопа, ММСК, кератиноциты.

Для корреспонденции: Воротеляк Екатерина Андреевна. Адрес: 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26.
Тел. (903) 503-87-05. E-mail: vorotelyak@yandex.ru

For correspondence: Vorotelyak Ekaterina Andreevna. Address: 26, Vavilova str., Moscow, 119334, Russian Federation.
Tel. (903) 503-87-05. E-mail: vorotelyak@yandex.ru

TISSUE EQUIVALENT TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF CERTAIN SKIN INJURIES

E.M. Fominykh^{1, 2}, V.N. Mitrofanov³, O.P. Zhivtsov³, A.A. Struchkov³, V.F. Zubritskiy¹, Yu.N. Lebedeva⁴, E.A. Vorotelyak^{5, 6}, Yu.V. Sukhanov^{5, 6}

¹ Moscow State University of Food Production, Moscow, Russian Federation

² Medical unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Privolzhskiy Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

⁴ Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁵ Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Chronic ulcers are a common and socially significant problem worldwide. Autodermoplasty is the gold standard treatment for chronic ulcers. However, it is not always possible to perform this surgical procedure for a rather large group of patients, due to some reasons, which include high risk of autodermotransplant rejection, lack of donor material, and patient's unwillingness to undergo surgery with an often unpredictable result. A potential solution to the problem is to use skin equivalents from allogeneic donor material. The use of allogeneic (donor) human cells makes it possible to fill the deficit of the patient's donor resources and close wound without causing additional injury to the patient. This paper provides an overview of the application of foreign and domestic biomedical cell products in clinical trials and real clinical practice. We draw conclusions on the efficiency of the considered biomedical cell products in the treatment of chronic ulcers, evaluate the conducted research, and make recommendations on the most efficient use of allogeneic dermatotropic biomedical cell products.

Keywords: biomedical cell products, dermatotropic products, bioengineered constructs, skin equivalents, burns, diabetic ulcers, diabetic foot, multipotent mesenchymal stromal cells, keratinocytes.

Несмотря на то что проблемой затрудненной эпителизации поверхностных ран хирургия занимается с момента своего возникновения, она далека от решения. Данное утверждение иллюстрируется большой распространенностью хронических ран среди пациентов, поступающих в отделения гнойной хирургии [1].

Целью настоящего обзора является обобщение известной практики лечения повреждения кожных покровов, главным образом хронических ран, с помощью продуктов, содержащих живые клетки человека, в России – биомедицинских клеточных продуктов (БМКП).

Прежде всего следует отметить, что в определениях терминов и понятий, относящихся к повреждениям кожи, имеются некоторые особенности. В России распространены термины «трофическая язва» и «длительно не заживающая рана». Трофической язвой может называться дермальный дефект, возникший вследствие заболевания и с длительностью существования более трех месяцев [2], длительно не заживающей раной – любой раневой дефект, возникший вследствие травмы (в том числе операционной), с низкой скоростью репарации. Как видно, критерии нечеткие, и разделение типов ран никак не влияет на объем и последовательность лечебно-диагностических мероприятий.

Большинство зарубежных исследователей в своей практике пользуются исключительно понятием «длительно не заживающая рана»; этот термин относится к следующим патологическим процессам: трофические язвы нижних конечностей, диабетические язвы, пролежни, незаживающие раны, раны, развившиеся на месте травмы или оперативного вмешательства, а также в результате отморожения, термического, химического поражения кожного покрова [3]. FDA указывает, что хронической является любая рана, которая не заживает в течение 30 дней при адекватном лечении [4].

Обобщение этих разных по этиологии и патогенезу процессов является вполне оправданным, если рассматривать их в аспекте клинических проявлений и процессов, происходящих на клеточном и субклеточном уровнях [3]. Исследуя морфологические изменения в биопсионных материалах, взятых из хронических ран разных типов, Федоров и соавт. указали, что любая хроническая рана (вне зависимости от этиологии) характеризуется схожими морфофункциональными нарушениями [5]. Прежде всего функционирование клеточных элементов в ране приобретает характер патологического, нарушаются процессы синтеза и ремоделирования внеклеточного матрикса, становится невозможным образование базальной мембраны и миграция кератиноцитов. Эти изменения включают в себя преобладание клеток мо-

ноцитарно-макрофагального ряда в воспалительном инфильтрате в сочетании с недостаточным количеством Т-хелперов/Т-супрессоров; снижение содержания коллагена III типа с накоплением тенастина и плазменной формы фибронектина, изменением типичной локализации ламинина, минимальным количеством миофибробластов в области раневого дефекта; изменения со стороны медиаторных систем, регулирующих ход воспалительно-репаративной реакции: обнаружены повышенное накопление провоспалительных цитокинов (IL-1 β , MIP-1 α /MIP-1 β) и нарушение их нормального соотношения, отсутствие фиброгенных факторов роста (TGF- β 1, bFGF) в сочетании с повышенной активностью матриксной металлопротеиназы-9 в области раны [2]. Всегда имеются признаки хронического воспаления. Также хроническая рана характеризуется низким ангиогенным ответом тканей [6], что препятствует неоваскуляризации и заживлению.

Таким образом, длительно не заживающая или хроническая рана – дермальный дефект, образовавшийся вследствие внешнего воздействия (механические, термические, химические повреждения) или оперативного вмешательства, существующий более 30 дней, с низкой тенденцией к самостоятельному заживлению, характеризующийся наличием определенных изменений, которые препятствуют репарации, создавая самоподдерживающуюся систему, функционирующую по принципу «порочного круга». Обнаружение этих гистологических и иммуногистохимических признаков позволяет верифицировать хроническую рану, однако четких морфологических критериев установления диагноза «хроническая рана» в настоящее время нет.

Диабетическая нейротрофическая язва стопы является одной из наиболее типичных хронических ран [7, 8]. Незаживающий характер диабетической язвы объясняется как нарушениями фазы воспаления и очищения раны, так и фазы пролиферации [9].

Логично, что восстановить нарушения процессов пролиферации может трансплантация полноценной кожи или ее элементов – межклеточного матрикса (далее скаффолд), клеток кожи и дермы.

Золотым стандартом лечения хронических ран является аутодермопластика, однако ее выполнение не всегда возможно у достаточно большой группы больных, в том числе из-за высокого риска отторжения аутодермотрансплантата от раневой поверхности, дефицита донорского материала, нежелания пациента подвергать себя хирургической операции с часто непредсказуемым результатом. Особенно неудовлетворительны результаты у пациентов с нейропатическими ранами на фоне синдрома диабетической стопы.

В качестве альтернативы собственной коже предложены различные коллагеновые повязки, однако они значительно уступают в эффективности аллогенным

(взятым от донора) клеточным перевязочным материалам и тем более при трансплантации своей кожи [4]. Однако коллагеновые формообразующие повязки могут быть использованы как средство подготовки к трансплантации клеточных структур или как основа для создания различных трехмерных конструкций. Скаффолд тканеинженерных заменителей кожи располагается внутри раневого дефекта, играет роль биологической повязки, обеспечивая защиту от обезвоживания, инвазии микроорганизмов, проникновения токсинов. Затем он встраивается в раневое ложе за счет естественных механизмов заживления ран, таких как воспаление, клеточная инфильтрация нейтрофилами, макрофагами и фибробластами, происходит неоваскуляризация скаффолда. Биосовместимость матрицы-носителя может быть усилена путем добавления в его структуру фибробластов, которые способны ускорять процессы восстановления кожного покрова. Дермальные фибробласты продуцируют все основные компоненты межклеточного матрикса – коллаген, гликозаминогликаны, протеогликианы, а также отвечают за непрерывный процесс ремоделирования матрикса. Фибробласты являются активным клеточным компонентом, способны структурировать коллаген дермы, стимулировать рост грануляционной ткани в ране и секретировать ряд факторов роста, способствующих развитию неоваскулярной сети, образованию базальной мембраны и миграции клеточных элементов, что ускоряет регенерацию кожи. Однако такая композиция приводит к заполнению раневого дефекта, не восстанавливая эпителий.

Подобные размышления привели к созданию гетерогенной группы продуктов, которые призваны обеспечивать полное закрытие раны путем реконструкции дефекта кожи и взять на себя функцию недостающего слоя кожи. Идеальный кожный эквивалент будет способствовать ускорению неогенеза, ремоделированию внеклеточного матрикса, формированию грануляционной ткани и регенерации кожи. Кожный эквивалент должен приводить к образованию новых сосудов и созреванию неоваскулярной сети, что приводит к уменьшению воспалительного процесса, эффективному заживлению с меньшим рубцеванием и контракцией раны.

В Российской Федерации в настоящий момент разработаны, изучены в лабораторных условиях, а до недавнего времени в рамках апробации применялись в клинической практике для лечения пациентов с длительно незаживающими ранами некоторые аллогенные эквиваленты кожи.

Живой эквивалент кожи человека (ЖЭК) [10]. В исследовании А.Н. Ивашкина (2009 г.) для лечения хронических ран изучался живой эквивалент кожи, который представляет собой гелеобразную субстанцию, включающую синтетическую сетчатую основу, в его трехмерной структуре распределены фибро-

бласти, поверхность покрыта кератиноцитами [3]. С использованием ЖЭК было проведено лечение больных с раневыми дефектами кожных покровов, не заживавшими как минимум в течение 1 месяца: 22 пациента в основной группе, контрольная группа составила 20 пациентов. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, тяжести сопутствующей патологии, первоначальной площади раневого дефекта (в основной группе она составляла $29,5 \pm 3,5$ см, в контрольной – $31,1 \pm 3,6$ см). Различия в размерах дефектов внутри группы не превышали 15%. Скорость уменьшения площади раневой поверхности в основной группе была в 2 раза выше, чем в контрольной. Большинству больных с длительно не заживающими ранами (81,8% наблюдений) производилась однократная пластика ЖЭК. У большинства больных основной группы к концу 4-й недели наступило заживление (16,7%) или значительное уменьшение размеров ран (41,7%). Через 25 дней в контрольной группе размеры ран сократились менее чем на 40%. У 20% пациентов полной эпителизации не наступило и в более поздние сроки. Перед включением пациентов в исследование гистологическое и иммуногистохимическое верифицирование хронической раны не выполнялось. Выполнялось гистологическое исследование биоптата ран на 5, 10, 20-е сутки исследования после начала лечения в основной и контрольной группах. В основной группе с 5-х суток отмечались гистологические признаки начала процесса контракции раны, созревание грануляционной ткани. На 10-е сутки выявлялась зрелая грануляционная ткань, напоминающая по строению нормальную дерму, в то же время сохранялась воспалительная инфильтрация. На 20-е сутки в биоптатах основной группы отмечались признаки активно протекающей реэпителизации раны, подлежащая ткань по своей структуре напоминала нормальную дерму, воспалительная инфильтрация в большинстве случаев была минимальной. В биоптатах контрольной группы таких выраженных признаков заживления не отмечалось, длительно сохранялись воспалительные явления. Таким образом, несмотря на отсутствие описания методологии выполнения проведенного исследования и небольшой объем выборки, можно сделать вывод о значимой клинической эффективности ЖЭК, поскольку он изучался на сопоставимых группах с эквивалентными размерами раневых дефектов и обнаруженная динамика уменьшения площади раневой поверхности в основной группе по сравнению с контрольной подтверждена результатами гистологического исследования, где четко прослеживается преобладание репаративных процессов в группе лечения живым эквивалентом кожи.

Дермальный эквивалент (две модификации: в коллагеновом геле и на основе фибрина плазмы крови или фибриногена). Дермальный эквивалент содержит аллогенные дермальные фибробласты, заключенные

в коллагеновый гель. В исследовании Коцловой и соавт. по оценке эффективности и безопасности дермального эквивалента в лечении ран при СДС были включены 60 пациентов с гранулирующими ранами, длительностью существования более 6 недель, которые не уменьшились на 50% и более после 2 недель стандартного лечения [11, 12]. Основная группа состояла из 40 пациентов, контрольная – из 20. У всех пациентов были поверхностные язвы без признаков инфицирования, часть пациентов была с признаками ишемии (1А, 1С по Техасской классификации). Внутри групп отмечался значительный разброс размеров раневых дефектов: от 1 до 25 см². Гистологическая верификация хронической раны не выполнялась, в публикациях не сообщалось о гистологическом исследовании биоптатов ран в процессе лечения в группах. Исследователями отмечено, что ишемия значительно сокращала скорость эпителизации, раны меньшего размера заживали быстрее, раны более 12 см² требовали повторной аппликации в сроки от 3 до 4 месяцев от начала лечения. У 25% пациентов основной группы не удалось достичь заживления в течение полутора лет в основном за счет отсутствия заживления у пациентов с ишемией. Средние сроки полного заживления в основной группе составили от 1 до 3 месяцев (в среднем 67 ± 11 суток), полное заживление было достигнуто у 65% пациентов основной группы. При этом не указано, сколько процентов пациентов имели полное заживление раны через 1 месяц после аппликации. Проведенное исследование было ограничено малым размером выборки, изучаемые группы были разнородны по размеру раневого дефекта и количеству пациентов, отсутствовало описание выбранной методологии исследования и способов оценки и сопоставления показателей в таких разнородных группах. Приведена средняя скорость эпителизации в группах через 1 и 2 месяца, при этом не приведена динамика заживления в группах. Таким образом, на основании опубликованного исследования сложно сделать однозначный вывод об истинном влиянии дермального эквивалента на заживление ран.

По данным Varkey et al., по состоянию на 2015 год были зарегистрированы следующие дерматотропные БМКП, содержащие клетки человека (табл. 1) [14].

Следует отметить, что из 16 продуктов, содержащих клетки человека, перечисленных в этих двух обзорах, 9 продуктов (медицинских изделий) являются аутологичными, а 4 изделия изготавливаются с использованием клеточного материала, полученного от новорожденных. Согласно российскому законодательству, в производстве БМКП несовершеннолетние не могут быть донорами клеток, за исключением случаев изготовления аутологичных продуктов.

Среди перечисленных заменителей кожи зарегистрированы для лечения хронических ран: Apligraf[®], Dermagraft[®], TransCyte[®], OrCel[®]. StrataGraft[®] пред-

Таблица 1

Список зарегистрированных дерматотропных БМКП по состоянию на 2015 год
Cell products for skin healing approved by 2015

Продукт	Состав	Комментарии
TransCyte®	Нейлоновая сетка с неонатальными фибробластами крайней плоти человека, которые разрушаются перед пересадкой	Временная раневая повязка, после которой будет размещен аутоотрасплантат
Dermagraft®	Биоабсорбируемая матрица из полигалактиновой сетки, засеянная неонатальными фибробластами человека и подвергнутая криоконсервации	Матрица облегчает реэпителизацию собственными кератиноцитами пациента
Apligraf®	Гель из бычьего коллагена, засеянный фибробластами из крайней плоти новорожденных и кератиноцитами	Раневая повязка с двумя различными типами клеток
OrCel®	Матрица из коллагена I типа, засеянная фибробластами из крайней плоти новорожденных и кератиноцитами	Раневая повязка с двумя различными типами клеток
Epicel®	Листы аутологичных кератиноцитов, прикрепленные к пропитанной вазелином марлевой подложке	Раневая повязка с аутологичными клетками
StrataGraft®	Полнослойный заменитель кожи с дермальным и полностью дифференцированным эпидермальным слоями	Изготавливается из иммортализованных естественным путем клеточной линии кератиноцитов NIKS; содержит два разных типа клеток
Tiscover® (A-skin)	Аутологичная полнослойная культивируемая кожа для лечения хронических, устойчивых к лечению ран	Состоит из двух различных типов клеток
Permaderm®	Аутологичная тканеинженерная кожа, состоящая из эпидермальных и дермальных клеток	Состоит из двух различных типов клеток
denovoDerm™	Аутологичный заменитель дермы	Следует использовать в сочетании с расщепленными кожными трансплантатами
denovoSkin™	Аутологичный полнослойный заменитель, состоящий из дермального и эпидермального слоев	Состоит из двух различных типов клеток

назначен для лечения тяжелых, глубоких ожогов, находится на III фазе клинических исследований и ожидает утверждения FDA в 2020 г. Один тип клеток – аллогенные фибробласты – содержат TransCyte® и Dermagraft®. БМКП, содержащие аллогенные кератиноциты и фибробласты, представлены продуктами Apligraf®, OrCel®, которые широко распространены и доступны к продаже, а также StrataGraft®, который проходит клинические испытания.

Ниже представлены результаты некоторых клинических исследований БМКП.

Apligraf® (Organogenesis, USA). В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) с 72 пациентами сравнили результаты использования Apligraf® вместе со стандартной терапией и только стандартной терапии в лечении диабетических язв. Наблюдалось существенное уменьшение времени до полного закрытия в основной группе (51,5%) по сравнению с контрольной (26,3%) к 12-й неделе [15]. В многоцентровом РКИ с 208 пациентами, произвольно разделенными для лечения язв Graftskin® (старое название Apligraf®) или смоченной физиологическим раствором марлей, 56% пациентов достигли полного ранозаживления по сравнению с 38% в контрольной группе к 12-й неделе. Кривая Каплана–Мейера до полного заживления также была

существенно ниже для Graftskin (65 дней) по сравнению с контролем (90 дней). Остеомиелит и ампутации нижних конечностей гораздо реже происходили в экспериментальной группе [16].

Dermagraft® (Shire Regenerative Medicine, Inc., USA). Проведено многоцентровое РКИ использования у 314 пациентов с хроническими диабетическими язвами Dermagraft® и традиционной терапии. На 12-й неделе у 30,0% пациентов из основной группы раны полностью закрылись по сравнению с 18,3% в контрольной группе. Хотя появление неблагоприятных эффектов было похожим у обеих групп, в основной группе 19,0% пациентов испытали связанные с язвами побочные заболевания (инфекция, остеомиелит, целлюлит) по сравнению с 32,5% в контрольной [17]. Клиническое исследование на 28 пациентах с хроническими диабетическими язвами (дольше 6 нед.) сравнивало вмешательство с использованием Dermagraft® с контролем (только марля, увлажненная физиологическим раствором). К 12-й неделе 71,4% язв было вылечено в основной группе и 14,3% – в контрольной. Раны закрывались существенно быстрее в основной группе [18].

В рандомизированном, слепом исследовании DOLCE по сравнению различий между бесклеточными, клеточными (Dermagraft®) матрицами и стандарт-

ным лечением диабетических язв заменители кожи показали преимущество [19]. В многоцентровом клиническом исследовании Dermagraft® при лечении язв у 62 пациентов после хирургической обработки пациентов перевязывали влажной марлей или повязками из вспененного полиуретана еженедельно. К 12-й неделе у 44% пациентов наблюдалось полное закрытие ран, 52% вылечились к 20-й неделе. Медиана составила 13 нед. Dermagraft® показал себя безопасным и эффективным в лечении незаживающих диабетических язв [20]. Многоцентровое РКИ проводили для оценки ранозаживления у 50 пациентов с диабетическими язвами. Пациентов разбили случайным образом на четыре группы (три отдельные дозировки Dermagraft® и одна контрольная группа). Была получена дозозависимая кривая: язвы, лечившиеся наиболее высокой дозой Dermagraft®, заживали существенно лучше по сравнению с традиционными методами: 50% язв с Dermagraft® и 8% в контрольной группе полностью зажили [21].

TransCyte® (Shire Regenerative Medicine, Inc., USA). Проведено клиническое исследование с использованием TransCyte® и сульфадиазина серебра у 11 пациентов с парными расположениями ран. Раны, которые подвергали действию TransCyte®, заживали гораздо быстрее до состояния реэпителизации (11,14 против 18,4 сут). Наблюдение за ранами показало, что на 3, 6 и 12-й месяц они заживали с существенно меньшим гипертрофическим рубцеванием по сравнению с лечением сульфадиазином серебра [22].

OrCel® (Forticell Bioscience, USA). Для изучения продукта для лечения хронических ран были проведены исследования на пациентах с незаживавшими венозными и диабетическими язвами. Данные клинических испытаний, оценивающих эффективность OrCel® для лечения венозных язв, показали, что у 50% пациентов после применения OrCel® произошло полное закрытие раны на 12-й неделе по сравнению с 31% субъектов, получавших только стандартную терапию. У пациентов с применением OrCel® среднее время излечения составило 77 дней, тогда как для контрольной группы невозможно было определить среднее время заживления, так как многие язвы не эпителизировались полностью. Результаты пилотного исследования OrCel® при лечении диабетической язвы показывают, что у 47% пациентов в экспериментальной группе полное закрытие дефекта фиксировалось на 12-й неделе по сравнению с 23% пациентов, получавших только стандартную терапию. В ноябре 1999 года OrCel® приняла участие в пилотном исследовании для 40 пациентов с диабетическими язвами стоп, используя обновленную версию продукта. По представленным данным для 16 пациентов установлено, что через 12 недель 56% пациентов, получавших лечение OrCel®, достигли полного закрытия раны по сравнению с 29% паци-

ентов, получавших стандартную помощь в этом исследовании [23].

OrCel® похож на Apligraf®, поскольку он содержит как фибробласты, так и кератиноциты, полученные из крайней плоти новорожденных, но в качестве матрицы использует коллагеновую губку с коллагеном I типа [24]. Он используется для восполнения дефектов минус-ткань в ране, где он выполняет роль матрицы для миграции собственных клеток пациента. В исследовании, в котором непосредственно сравнивали OrCel® с Biobrane™ для лечения неполнослойных донорских ран, обработанные OrCel® участки имели более высокие скорости заживления и уменьшали образование рубцов. Улучшение заживления объясняется наличием коллагеновой губки в сочетании с цитокинами и факторами роста, продуцируемыми жизнеспособными аллогенными клетками [11].

Следует отметить, что при отборе клинических исследований для оценки их качества FDA выбрал весьма ограниченное число исследований: рассматривались 95, отобрано 18 [4]. Среди рассмотренных продуктов для лечения хронических ран были отобраны исследования Apligraf® и Dermagraft®, методологическое качество которых значительно выделяло исследования этих продуктов среди остальных. Отмечено, что методология изучения Apligraf® была лучше, чем Dermagraft®. По данным систематического Кокрановского обзора, Apligraf® показал статистически значимое положительное влияние на полное закрытие язвы [25]. Эти данные позволяют считать, что аллогенные клеточные продукты Apligraf® и Dermagraft® наиболее убедительно доказали свое влияние на заживление хронических ран.

Nathoo et al. для лечения хронических ран рекомендуют рассмотреть композитные аллогенные заменители кожи в лечении ран длительностью существования более 4–6 недель, для остальных хронических ран – бесклеточные аллогенные заменители кожи, заменители дермы, ксенографты [26]. Однако использование биоинженерных заменителей кожи, по мнению Garwood et al., может зависеть от способности заменителя синтезировать компоненты дермы [27]. Авторы выделяют дермоиндуктивные (Apligraf®, Dermagraft® и др.) и дермоконтдуктивные (дермозамещающие) продукты (Integra™ и др.). С точки зрения авторов, выбор продукта должен определяться глубиной раны: при наличии поверхностных ран глубиной до подкожной клетчатки рекомендовано использование дермоиндуктивного продукта. При повреждении подкожной клетчатки и глубже лежащих тканей следует рассмотреть дермоконтдуктивный продукт; в случае отсутствия формирования неодермы следует рассмотреть аутодермопластику.

Несмотря на то что закон «О биомедицинских клеточных продуктах» № 180 ФЗ вступил в действие с января 2017 года, до настоящего времени в РФ дер-

Список разрешенных к клиническому применению дерматотропных БМКП по состоянию на 2018 год

Cell products approved for clinical use for skin healing by 2018

Название	Состав	Комментарии
JACE® (J-TEC)	Аутологичный культивированный эпидермис	Для лечения тяжелых ожогов (Япония), на рынке с 2007 года
KeraHeal-Allo™ (KeraSkin, Biosolution Co., Ltd.)	Композитный клеточный продукт – спрей (аллогенные кератиноциты кожного происхождения в термочувствительном гидрогеле)	Для глубоких ожогов 2-й степени (Корея), на рынке с 2015 года
Kaloderm® (Tego Science, Inc)	Аллогенные кератиноциты (клеточный пласт)	Для глубоких ожогов 2-й степени (на рынке с 2005 года) и диабетической язвы стопы (Корея) (на рынке с 2010 года)
KeraHeal® (Biosolution Co., Ltd.)	Аутологичные кератиноциты	Для лечения глубоких ожогов 2-й степени, которые покрывают более 30% поверхности тела, и ожогов 3-й степени, которые покрывают более 10% поверхности тела (Корея), на рынке с 2006 года
Holoderm® (Tego Science, Inc)	Аутологичные кератиноциты	Для глубоких ожогов 2-й степени, которые покрывают более 30% поверхности тела, и ожогов 3-й степени, которые покрывают более 10% поверхности тела (Корея), на рынке с 2002 года
StrataGraft® (Mallinckrodt plc).	Продукт с аутологичными кожными клетками	Для лечения глубоких ожогов (США), на рынке с 2017 года

матотропные БМКП промышленно не производятся, и пока разрешенных к клиническому применению продуктов нет.

Учитывая количество БМКП в мире, которые были постепенно одобрены и в некоторых случаях отозваны в последние годы, Международное общество клеточной и генной терапии (ISCT) представило краткий ежегодный отчет о клеточных продуктах, разрешенных к клиническому применению в различных странах [13]. Авторы сообщают, что этот список может быть не исчерпывающим, и насколько им известно, по состоянию на сентябрь 2018 года в Бразилии, Гонконге, Израиле, Малайзии, Сингапуре и Тайване не было разрешено продавать клеточные, тканевые продукты и продукты для генной терапии. Так, по сведениям ISCT, на сентябрь 2018 года в мире разрешены к клиническому применению 6 дерматотропных продуктов, отвечающих критериям БМКП в России (табл. 2).

Следует отметить, что в новом списке отсутствуют многие продукты из списка 2015 года, а БМКП под названием StrataGraft® по составу коренным образом отличается от варианта 2015 года. Все это указывает на то, что рынок БМКП в мире, в том числе дерматотропных, по сути, находится на стадии формирования.

ВЫВОДЫ

Изучение опыта использования различных эквивалентов кожи позволяет утверждать, что использование БМКП в лечении хронических ран демонстрирует их преимущества. Как установлено, собственные

клеточные и внеклеточные элементы в хронической ране у пациентов патологически изменяются, их физиологические функции нарушаются. В хронических ранах снижена интенсивность процессов репарации, в связи с чем необходимо вносить клеточные элементы извне, одновременно замещая дефицит массива тканей в случае глубоких полнослойных ран.

Трансплантация собственной кожи не является надежным способом лечения и нередко оказывается неудачной, что для ряда ситуаций неприемлемо. Большинству таких пациентов для успешной пролиферации необходимы клеточные и неклеточные элементы извне, в составе клеточного продукта. При этом фибробласты или мезенхимные стволовые клетки должны являться обязательным компонентом БМКП как центрального элемента процесса репарации, способствующего неоваскулогенезу, ремоделированию внеклеточного матрикса, синтезу базальной мембраны и миграции кератиноцитов. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа должны использоваться продукты, содержащие кератиноциты, поскольку хроническая гипергликемия изменяет морфологию клеток, снижает клеточную пролиферацию и ингибирует дифференцировку кератиноцитов.

Изучение доступных литературных источников позволяет сделать вывод, что использование дерматотропных БМКП с биодеградируемыми структурами коллагена является перспективным, но иногда отсутствие сравнительных клинических исследований и единого протокола существенно снижает ценность отдельных клинических наблюдений.

Следует отметить, что при использовании дерматотропных БМКП сама рана должна быть адекватно подготовлена. Подготовка к аппликации является требованием для всех БМКП перед применением для обеспечения наилучшего результата. Комплексное лечение, очищение раны, включая хирургическую обработку, уменьшение инфекционной нагрузки, разгрузка пораженной конечности, ежедневный уход с оценкой динамики течения раневого процесса способны создать предпосылки для успешного использования БМКП в лечении хронических ран.

При финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках ПНИЭР по теме «Разработка технологии производства, хранения и применения биомедицинских клеточных продуктов для лечения ран», уникальный идентификатор проекта RFMEFI61017X0012.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Agale SV. Chronic leg ulcers: epidemiology, aetiopathogenesis, and management. *Ulcers*. 2013; 2013: 1–9.
2. Хрупкин ВИ, Зубрицкий ВФ, Ивашкин АН, Артемьев АА, Фоминых ЕМ. Дерматопластика раневых дефектов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 192. *Khrupkin VI, Zubritskiy VF, Ivashkin AN, Artem'ev AA, Fominykh EM. Dermatoplastika ranevykh defectov*. М.: GEOTAR-Media, 2009: 192.
3. Ивашкин АН. Восстановление эпителиальных тканей с использованием криоконсервированных жизнеспособных дермотрансплантатов и живого эквивалента кожи [диссертация]. М., 2009. *Ivashkin AN. Vosstanovlenie epitelial'nykh tkaney s ispolzovaniem kriokonservirovannykh zhiznesposobnykh dermatoplastatov i zhivogo ekvivalenta kozhi*. [Dissertation]. М., 2009.
4. Snyder DL, Sullivan N, Schoelles KM. Technology Assessment Program Prepared for: Agency for Healthcare Research and Quality. Skin Substitutes for Treating Chronic Wounds. Technology Assessment Report: 540 Gaither Road Rockville, Maryland 20850 (FDA) (December 18, 2012).
5. Федоров ДН, Васильев АВ, Иванов АА. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно не заживающих ранах. *Архив патологии*. 2002; 1: 8–11. *Fedorov DN, Vasil'ev AV, Ivanov AA. Morfologicheskaya i immunogistokhimicheskaya kharakteristika reparativnykh protsessov v dlitel'no ne zazhivayushchikh ranakh*. *Arkhiv patologii*. 2002; 1: 8–11.
6. Brem H, Sheehan P, Rosenberg HJ, Schneider JS, Boulton AJM. Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117 (7S): 193–209.
7. Mat Saad AZ, Khoo TL, Halim AS. Wound bed preparation for chronic diabetic foot ulcers. *ISRN Endocrinology*. 2013; 1–9.
8. Karr JC. Bilayered skin-substitute technology for the treatment of diabetic foot ulcers: current insights. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2017; 4: 7–16.
9. Loots MAM, Lamme EN, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch Dermatol Res*. 1999; 291 (2–3): 93–9.
10. Терских ВВ, Васильев АВ, Роговая ОС, Киселева ЕВ, Дашинимаев ЭБ, Ивашкин АН. Клеточный имплантат для восстановления дефектов кожного покрова. Патент РФ № 106528. 29.12.2010. *Terskikh VV, Vasil'ev AV, Rogovaya OS, Kiseleva EV, Dashinimaev EB, Ivashkin AN. Kletochniy implantat dlya vosstanovleniya defektov kozhnogo pokrova*. RF Patent № 106528. 29.12.2010.
11. Коцлова АА, Биниенко МА, Галлеева АН, Юдинцева НМ, Шеянов СД, Давыденко ВВ и др. Сравнительная оценка эффективности применения эквивалента дермального при нейропатической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016; 20 (3): 62–71. *Kotslova AA, Binienko MA, Galileeva AN, Yudinseva NM, Sheyanov SD, Davydenko VV et al. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti primeneniya ekvivalenta dermal'nogo pri neuropaticheskoy i neyroishe-micheskoy formakh sindroma diabeticheskoy stopy*. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2016; 20 (3): 62–71.
12. Коцлова АА, Биниенко МА, Юдинцева НМ, Блинова МИ, Власов ТД, Давыденко ВВ. Опыт применения дермального эквивалента в комплексном лечении синдрома диабетической стопы. *Московский хирургический журнал*. 2016; 5 (51): 27–33. *Kotslova AA, Binienko MA, Yudinseva NM, Blinova MI, Vlasov TD, Davydenko VV. Opyt primeneniya dermal'nogo ekvivalenta v kompleksnom lechenii sindroma diabeticheskoy stopy*. *Moskovskiy khirurgicheskij zhurnal*. 2016; 5 (51): 27–33.
13. Cuende N, Rasko JEJ, Koh MBC, Dominici M, Ikonomou L. Cell, tissue and gene products with marketing authorization in 2018 worldwide. *Cytotherapy*. 2018; 20 (11): 1401–1413.
14. Varkey M, Ding J, Tredget EE. Advances in skin substitutes – potential of tissue engineered skin for facilitating anti-fibrotic healing. *Funct Biomater*. 2015; 6 (3): 547–563.
15. Edmonds M. European and Australian Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study Group. Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2009; 8 (1): 11–18.
16. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care*. 2001; 24 (2): 290–295.
17. Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes Care*. 2003; 26 (6): 1701–1705.
18. Hanft JR, Surprenant MS. Healing of chronic foot ulcers in diabetic patients treated with a human fibroblast-derived dermis. *J Foot Ankle Surg*. 2002; 41 (5): 291–299.

19. 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 (1): 8.
20. Warriner RA, Cardinal M. Human fibroblast-derived dermal substitute: results from a treatment investigational device exemption (TIDE) study in diabetic foot ulcers. *Adv Skin Wound Care*. 2011; 24 (7): 306–311.
21. Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ et al. Use of Dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 1996; 19 (4): 350–354.
22. Noordenbos J, Doré C, Hansbrough JF. Safety and efficacy of TransCyte for the treatment of partial-thickness burns. *J Burn Care Rehabil*. 1999; 20 (4): 275–281.
23. Ehrenreich M., Ruszczak Z. Update on tissue-engineered biological dressings. *Tissue Eng*. 2006; 12 (9): 2407–2424.
24. Still J, Glat P, Silverstein P, Griswold J, Mazingo D. The use of a collagen sponge/living cell composite material to treat donor sites in burn patients. *Burns*. 2003; 29 (8): 837–841.
25. Santema TBK, Poyck PPC, Ubbink DT. Systematic review and meta-analysis of skin substitutes in the treatment of diabetic foot ulcers: Highlights of a Cochrane systematic review. *Wound Repair Regen*. 2016; 24 (4): 737–744.
26. Nathoo R, Howe N, Cohen G. Skin substitutes: an overview of the key players in wound management. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014; 7 (10): 44–48.
27. Garwood CS, Steinberg JS, Kim PJ. Bioengineered alternative tissues in diabetic wound healing. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015; 32 (1): 121–133.

Статья поступила в редакцию 16.07.2019 г.
The article was submitted to the journal on 16.07.2019

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания в каталоге «Газеты и журналы» – **80248**

Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		80248 (индекс издания)
			количество комплектов
на 2020 год по месяцам			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____			
Кому _____ (фамилия, инициалы)			

Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		80248 (индекс издания)
			количество комплектов
на 2020 год по месяцам			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____			
Кому _____ (фамилия, инициалы)			