

Н. В. Черноморец², Н. Н. Чур¹, Г. Г. Кондратенко¹,
М. В. Шкода², Н. А. Ярошевич², Ю. П. Козик²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ЭБЕРПРОТ-П В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «10-я городская клиническая больница г. Минска»²

В статье приведены результаты клинического испытания лекарственного средства Эберпрот-П[®], спонсором которого является РУП «Белмедпрепараты». Клинический материал составил 60 пациентов с трофическими язвами при синдроме диабетической стопы. В результате проведенного испытания было показано, что лекарственное средство Эберпрот-П[®] в комплексе со стандартной терапией значительно эффективнее, чем стандартная традиционная терапия, способствует эпителизации язвы. Статистическое различие также выявлено по полному очищению и полному заполнению язвенного дефекта грануляционной тканью с сохранением неэпителизированной части язвенного дефекта размером менее 1 см² к 12 неделе от начала лечения (первичные точки). Анализ групп по показателю «грануляции язвы ≥ 50 % от ее площади ко второй неделе лечения» также показал статистически значимые различия между группами (вторичные точки).

Результаты исследования показали сокращение времени до полного заполнения трофических язв грануляционной тканью и ее полной эпителизацией.

Ключевые слова: эпидермальный фактор роста, Эберпрот-П, трофические язвы, сахарный диабет, синдром диабетической стопы.

**N. V. Chernomorets, N. N. Chur, G. G. Kondratenko,
M. V. Shcoda, N. A. Yarashevich, U .P. Kozik**

EFFICACY AND SAFETY OF HEBERPROT-P IN THE MANAGEMENT OF DIABETIC FOOT ULCER

The article presents the results of the clinical trial of the medicine "Heberprot-P". The study was sponsored by "Belmedpreparaty". We included 60 individuals with the diabetic foot ulcers. The patients were divided for 2 groups – standart therapy and standart therapy in combination with Heberprot-P. The results suggested that combination standart therapy with Heberprot-P could help accelerating the healing of diabetic foot ulcer and was more effective than traditional standart therapy. We evaluated primary point - complete purification and filling of ulcerative defect with granulation tissue and in this case, the non-epithelialized part of the ulcer defect should be less than 1 cm² by 12 weeks from the start of the treatment and secondary point – granulation of ulcer ≥50 % of its area by the second week of treatment. We observed statistically significant differences between patients groups standart therapy and standart therapy in combination with Heberprot-P.

The results of the study showed that Heberprot-P therapy could reduction the time of complete filling of diabetic foot ulcer with granulation tissue and its complete epithelialization and may be more efficient than standart therapy for diabetic foot treatment.

Key words: epidermal growth factor, Heberprot-P, trophic ulcers, diabetes mellitus, diabetic foot ulcer, diabetic foot syndrome.

Сахарный диабет (СД) – постоянно увеличивающееся бремя здравоохранения, Это заболевание является одной из главных медицинских и социальных проблем. Согласно заключению Международной диабетической федерации двадцать лет назад количество людей с диагнозом СД во всем мире не превышало 30 млн. Предполагается, что к 2035 году этот рост составит 35 %, а число заболевших возрастет до 592 млн пациентов.

Одним из осложнений СД является синдром диабетической стопы (СДС). Согласно определению ВОЗ это понятие включает: инфекцию, язвенный дефект и/или разрушение глубоких тканей стопы, ассоциированных с нейропатией и диабетической макроангиопатией нижних конечностей различной степени тяжести. Зачастую в запущенных случаях развившиеся гнойно-некротические процессы приводят не только к ампутациям конечностей, но и летальным исходам. Одним из наиболее частых

проявлений СДС являются трофические язвы (ТЯ), которые развиваются у 10–15 % пациентов, страдающих СД.

Проблема лечения длительно язвенных дефектов постоянно находится в поле зрения специалистов различных медицинских специальностей, но до настоящего времени представляет одну из сложнейших проблем [4, 5]. Очевидно, что на современном этапе развития хирургии прогресс в этом вопросе невозможен без выявления морфологических особенностей хронических ран. Заживление тканевого дефекта представляет собой многокомпонентный процесс с участием различных типов клеток, имеющих сложные взаимоотношения в различные временные периоды. В области длительно существующего раневого дефекта изменяются межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия [2, 3]. ТЯ возникают при длительном или постоянном неблагоприятном воздействии высокого уровня гликемии при СД на фоне хронической артериальной недостаточности. При рассмотрении происходящих процессов на клеточном и субклеточном уровнях просматривается интересная закономерность – одновременное присутствие всех 3-х фаз раневого процесса. При этом для ТЯ характерно: на дне располагаются пленки с фибрином и грануляциями с небольшими участками некроза и гноя. Грануляционная ткань имеет патологический вид – вялые и бледные с уплотненными краями вокруг. В большинстве случаев имеется краевая эпителизация [6, 10]. Для длительно существующей ТЯ диабетического генеза основным является преобладание клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также высокий уровень плазматических клеток, Т- и В-лимфоцитов [2]. Понимание этих особенностей создает фундаментальные предпосылки для разработки перспективных методов лечения.

Применяемые на практике такие стандартные методы лечения ТЯ, как реваскуляризация, антибиотикотерапия, разгрузка пораженной конечности, регулярные перевязки (удаление некротических тканей), использование раневых покрытий, оказываются не всегда эффективными и могут привести к высокой ампутации конечности [1, 4, 8].

В последние годы был предложен новый подход к лечению длительно незаживающих язв, основанный на использовании эпидермального фактора роста – препарата Эберпрот-П, в дополнение к стандартным методам лечения СДС.

Препарат Эберпрот-П – эпидермальный фактор роста человеческий рекомбинантный (ЭФРчр) – представляет собой высокоочищенный пептид, состоящий из 53 аминокислот с молекулярным весом 6054 дальтон и изоэлектрической точкой 4,6. ЭФРчр продуцируется штаммом дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в геном которого методами генной инженерии введен ген ЭФРчр. ЭФРчр, полученный на основе технологии рекомбинантной ДНК, по механизму действия идентичен эндогенному эпидермальному фактору роста, вырабатываемому в организме. ЭФРчр стимулирует пролиферацию фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных и других клеток, участвующих в заживлении ран, способствуя эпителизации, рубцеванию и восстановлению эластичности тканей. Приготовленный раствор препарата инъекционно вводится в мягкие ткани по всей площади язвенного дефекта, после проведения хирургической обработки раны с соблюдением всех условий асептики и антисептики [1, 7–9].

Основываясь на уже полученных известных результатах клинических испытаний в различных странах мира, можно утверждать о высокой эффективности препарата Эберпрот-П, имеющего большие преимущества.

Перед нами была поставлена **цель**, которая требовала разрешения ряда вопросов: 1) как влияет препарат на стимуляцию роста грануляций ТЯ; 2) позволяет ли препарат снизить количество перевязок ТЯ, а также хирургических вмешательств; 3) сокращается ли время заживления ТЯ на стационарном и амбулаторном уровнях; 4) каковы экономические затраты применения препарата; 5) происходит ли улучшение качества жизни и функциональное восстановление пациентов.

Материалы и методы

В городском центре «Диабетическая стопа» на базе отделения гнойно-септической хирургии УЗ «10-я ГКБ» г. Минска в 2014–2016 гг. проводились клинические испытания препарата Эберпрот-П, в которых приняли участие 60 пациентов с ТЯ при СДС.

Испытания проводилось в соответствии с принципами, сформулированными Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и пересмотренной 64-й Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации в 2013 г.

В исследование включались пациенты по следующим критериям:

1. Пациенты обоего пола в возрасте от 18 лет, страдающие синдромом диабетической стопы.
 2. Пациенты с нейропатической или нейроишемической формами СДС при наличии у них глубокого поражения тканей площадью более 1 см².
 3. Отсутствие симптомов воспаления и инфицирования в области дефекта наружных покровов стопы.
 4. Отсутствием положительной динамики в течение 4 и более недель при проведении адекватного лечения (включая различные методы полной разгрузки, хирургического вмешательства с удалением некротических тканей, местное лечение повышающими регенерацию лекарственных средствами).
 5. Пациенты с нейроишемической формой СДС при отсутствии условий выполнения реконструктивных операций на артериях.
 6. Пациенты с нейроишемической формой СДС, которым показана стимуляция заживления ТЯ после выполнения реконструктивных операций на артериях при условии стабилизации кровотока.
- Критериями исключения пациентов из исследования были:
1. Беременные или кормящие женщины, а также пациентки способные к деторождению но не использующие надежных методов контрацепции.
 2. Наличие гнойно-некротической флегмоны или влажной гангрены стопы, что являлось показанием к высокой ампутации конечности.
 3. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) ≥11 %.
 4. Декомпенсированная кардиопатия, диабетическая кома, диабетический кетоацидоз.
 5. Диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко).
 6. Наличие в анамнезе процедуры реваскуляризации, проводимой менее, чем за 2 недели до начала испытания.
 7. Индекс массы тела более 35 кг/м².

8. Терапия глюкокортикоидами и/или иммунодепрессантами за 30 дней до рандомизации, а также необходимость их приема в ходе клинического испытания.

9. Злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе, доброкачественные новообразования в месте введения исследуемого лекарственного средства.

10. Наличие в анамнезе тяжелой аллергии или тяжелой реакции гиперчувствительности на компоненты лекарственного средства Эберпрот.

11. Наличие у пациента любого неконтролируемого заболевания, которое, по мнению исследователя, препятствует безопасному введению исследуемого лекарственного средства: заболевания сердца, легких или почек; подозрение на психическое расстройство, что не дает возможности адекватного участия в исследовании.

12. Участие пациента в ином клиническом исследовании менее, чем за 30 дней до начала данного испытания.

Клинические испытания прекращались при достижении первичных и вторичных конечных точек.

Первичные:

1. Образование грануляций, покрывающих ≥ 75 % язвенного дефекта к концу терапии.

2. Могло быть несколько вариантов к 8 неделе и 12 неделе от начала лечения в ходе настоящего испытания.

➤ полное очищение и полная эпителизация всей поверхности язвенного дефекта;

➤ полное очищение и полное заполнение язвенного дефекта грануляционной тканью с сохранением неэпителизированной части площадью менее 1 см².

Вторичные:

➤ наличие грануляций, покрывающих ≥ 50 % язвенного дефекта ко 2-й неделе терапии;

➤ возникновение необходимости высокой ампутации конечности в ходе испытания;

➤ характер, частота и выраженность нежелательных явлений при применении лекарственного средства Эберпрот-П;

➤ возникновение рецидивов и новых язвенных дефектов.

Всего было сформировано 2 группы. По результатам рандомизации пациентов основная группа получала испытуемое средство на фоне проводимой стандартной терапии, а контрольная – стандартную терапию. Длительность пребывания пациентов в стационаре составляла в среднем 3 недели и зависела от необходимости оказания стационарной помощи конкретному пациенту. После выписки из стационара пациенты посещали исследовательский центр 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница), работающий в амбулаторном режиме. При необходимости пациентам основной группы вводился препарат Эберпрот П, а в контрольной группе осу-

ществлялась стандартная терапия. В таблице 1 представлено распределение пациентов обеих групп.

Как показывает таблица в обеих группах среди испытуемых преобладали пациенты мужского пола (в контрольной – 75 %, а в основной – 93,3 %), а женщины соответственно составляли 25 и 6,7 %. По возрастному показателю группы также не различались между собой. Не было существенных отличий по типам СД и клиническим формам СДС. Показатель индекса массы тела (ИМТ) в основной группе составил $27,6 \pm 4,4$, а в контрольной – $29 \pm 3,7$, то есть практически не отличались между собой ($p = 0,196$).

Средняя длительность СД в основной группе составила $12,57 \pm 7,76$ лет в контрольной группе – $10,8 \pm 6,65$ лет ($p = 0,347$).

Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в основной группе на момент включения пациентов в испытание составил $8,05 \pm 1,72$, а в контрольной группе – $8,2 \pm 1,56$ ($p = 0,725$).

Едва ли не самыми главными в характеристике пациентов были исходные размеры язвенного дефекта по площади и глубине, длительность существования язвы. Сравнение данных показателей обеих групп представлено в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика пациентов по исходным параметрам язвенного дефекта

Показатель	Me (LQ, UQ)		Значение p *
	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	
Площадь поражения, см ²	2,75 (1,6; 6,4)	4,5 (2,0; 8,0)	0,222
Длительность дефекта, месяцы	4,0 (2,0; 6,0)	6,5 (4,0; 24,0)	0,019
Глубина поражения, см	0,7 (0,5; 1,5)	0,75 (0,4; 1,5)	0,894

Примечание: * – анализ проводился с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Анализируя таблицу можно констатировать, что группы были идентичными и сопоставимы по всем параметрам.

Как отмечалось выше в обеих группах проводилась одинаковая комбинированная (стандартная) терапия, которая включала физиотерапевтические процедуры, хирургические обработки ТЯ (местная терапия), а также прием лекарственных средств (таблица 3). Кроме этого, в основной группе осуществлялось инъекционное введение испытуемого средства Эберпрот П. При выполнении процедур, которые осуществлялись через день, были запрещено применение агрессивных растворов-антисептиков (бриллиантовый зеленый, 5 % настойка йода, перекись водорода и другие).

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов по группам рандомизации

Группа	Пол		Возраст	Тип СД		Форма СДС	
	Муж	Жен		ИЗСД	ИНЗСД	Нейропатия	Нейроишемия
Контрольная (n = 30)	24 (75 %)	6 (25 %)	$57,3 \pm 10,9$	4 (13,3 %)	26 (86,7 %)	13 (43,3 %)	17 (56,7 %)
Основная (n = 30)	28 (93,3 %)	2 (6,7 %)	$55,6 \pm 10,8$	8 (26,7 %)	22 (73,3 %)	16 (53,3 %)	14 (46,7 %)

Примечание: $p = 0,554$.

Таблица 3. Стандартная терапия в ходе испытания

Процедура/препарат	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)
Местная терапия, исключая агрессивные средства	30 (100 %)	30 (100 %)
Системная антибиотикотерапия (по чувствительности)	11 (36,7 %)	9 (30 %)
Туалет раневых поверхностей, включая хирургическую обработку	29 (96,7 %)	30 (100 %)
Лазерное облучение ТЯ	23 (76,7 %)	23 (76,7 %)
Клопидогрель по 75мг 1 раз в день	18 (60 %)	14 (46,7 %)
Меглюмина-натрия сукцинат по 400,0 мл до 10 раз внутривенно	18 (60 %)	16 (53,3 %)
Депротеинизированный гемодериват из крови телят по 5,0 на физ. растворе внутривенно № 10	28 (93,3 %)	27 (90 %)
Тиоктовая кислота 600 мг внутривенно № 10	29 (96,7 %)	30 (100 %)

Результаты и обсуждение

В основную и контрольную группы было включено по 30, то есть всего 60 пациентов. Из всего количества, начавших лечение, 20 пациентов полностью завершили испытание (получали лечение в течение 12 недель), а 40 выбыли из исследования до наступления последнего визита в течение 8 недель. Общие данные по причине окончания терапии пациентами обеих групп представлены в таблице 4. Обращает на себя внимание строка основной группы «состояние пациента не требующее продолжения терапии», в которой указано 18 пациентов,

Таблица 4. Причины выхода пациентов обеих групп после начала терапии

Первичная причина выхода из исследования	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)
Полностью завершили испытание (получали лечение в течение 12 недель)	4 (13,33 %)	16 (53,3 %)
Количество предварительно выбывших из испытания до 8 недель:	26 (86,67 %)	14 (46,7 %)
отказ	1 (3,3 %)	2 (6,7 %)
нарушение пациентом условий протокола	1 (3,3 %)	4 (13,3 %)
состояние пациента не требующее продолжения терапии	18 (60 %)	3 (10 %)
развитие местной инфекции в области язвенного дефекта умеренной и выше степени выраженности	0	2 (6,7 %)
развитие серьезных заболеваний, требующих лечения, несовместимого с целью исследования	2 (6,7 %)	2 (6,7 %)*
непереносимость лекарственного средства, появление нежелательных явлений, в том числе серьезных	0	1 (3,3 %)*
показания к выполнению аутодермопластики	2 (6,7 %)	0
показания к ампутации	1 (3,3 %)	0
иное: развитие остеомиелита	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)

или 60 %. Действительно, для полного заживления ТЯ не требовалось продолжительности лечения 8 недель

Количество проведения сеансов терапии (визитов, $M \pm s$) у пациентов основной группы составил $15,4 \pm 7,06$, а в контрольной – $18,1 \pm 7,43$. При этом в обеих группах минимальное количество составило 3, а максимальное – 24.

Абсолютная и относительная частоты образования грануляций, покрывающих ≥ 75 % язвенного дефекта к концу терапии у пациентов обеих групп, представлена в таблице 5. Параллельно в таблице представлена частота случаев полного очищения и эпителизации ТЯ у пациентов обеих групп.

Таблица 5. Сравнение групп по частоте достижения грануляции ≥ 75 % язвенного дефекта и полного закрытия язвы к концу терапии (8 неделя)

Показатели	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Грануляция ≥ 75 % язвенного дефекта к концу терапии	26 (86,7 %)	24 (80 %)	0,7306
Грануляция < 75 % язвенного дефекта к концу терапии	4 (13,3 %)	6 (20 %)	
Полная эпителизация язвы	19 (63,3 %)	2 (6,7 %)	0,00001
Неполная эпителизация язвы	11 (36,7 %)	28 (93,3 %)	

Анализ частоты образования грануляций, покрывающих ≥ 75 % язвенного дефекта к концу терапии у пациентов обеих групп с помощью точного двухстороннего критерия Фишера) показал отсутствие различий между основной и контрольной группами по данному показателю ($p = 0,7306$).

Количество случаев полной эпителизации язвы к концу терапии (8-я неделя либо ранее) в основной группе было больше, чем в группе стандартной терапии. Различие имело статистическую значимость ($p = 0,00001$).

Учитывая, что большая часть пациентов основной группы (18) и ряд пациентов контрольной группы (3) окончили лечение ранее 8 недель, в таблице 6 приведены данные на конец периода лечения (8-ая неделя терапии либо ранее). Различие между группами по показателю полная грануляция с сохранением неэпителизированной части язвенного дефекта размером менее 1 см^2 к 8 неделе не имело статистической разницы.

Таблица 6. Частота уменьшения площади язвы до $< 1 \text{ см}^2$ к 8 и 12 неделе на конец периода лечения и заключительного визита

Площадь язвы	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)
К 8-й неделе терапии/конец периода лечения		
Площадь язвы $< 1 \text{ см}^2$	22 (73,3 %)	14 (46,7 %)
Площадь язвы $\geq 1 \text{ см}^2$	8 (26,7 %)	16 (53,3 %)
К 12-й неделе терапии/заключительный визит		
Площадь язвы $< 1 \text{ см}^2$	24 (80 %)	14 (46,7 %)
Площадь язвы $\geq 1 \text{ см}^2$	6 (20 %)	16 (53,3 %)

Лекарственное средство Эберпрот-П в сочетании со стандартной терапией СДС значительно лучше способствовало эпителизации язвенного дефекта стопы.

Таблица 7. Итоговая таблица по первичным конечным точкам

Показатель	Группа	Частота		Значение p
		Да	Нет	
Грануляция $\geq 75\%$	Основная	26 (86,7 %)	4 (13,3 %)	0,731
	Контрольная	24 (80 %)	6 (20 %)	
Полная эпителизация	Основная	19 (63,3 %)	11 (36,7 %)	0,00001
	Контрольная	2 (6,7 %)	28 (93,3 %)	
Полная грануляция, язва $<1\text{ см}^2$ к 8 неделе	Основная	22 (73,3 %)	8 (26,7 %)	0,0641
	Контрольная	14 (46,7 %)	16 (53,3 %)	
Полная грануляция, язва $<1\text{ см}^2$ к 12 неделе	Основная	23 (76,7 %)	7 (23,3 %)	0,0326
	Контрольная	14 (46,7 %)	16 (53,3 %)	

Полная эпителизация язвы к концу терапии (8 неделя) в основной группе была получена у 19 (63,3 %) пациентов в сравнении с 2-мя (6,7 %) пациентами контрольной группы (таблица 7). Данный результат является статистически значимым ($p = 0,00001$).

Вторичные конечные точки

По результатам испытания была рассчитана доля пациентов (абсолютная и относительная) в каждой из групп с достижением грануляции язвы $\geq 50\%$ от ее площади ко второй неделе лечения. В основной группе из 30 пациентов на 4-ом визите у 23-х пациентов (76,7 %) грануляции язвы превышали 50 % от ее площади. В контрольной группе из 30 пациентов у 14 (46,7 %) грануляции язвы превышали 50 % от ее площади. Данные различия между группами статистически значимы, $p = 0,0326$.

В каждой из групп было выявлено по одному пациенту, которым в ходе испытания понадобилось проведение высокой ампутации конечности.

Нежелательные явления

В основной группе, получавшей лечение лекарственным средством Эберпрот-П со стандартной терапией, было выявлено более частые нежелательные явления (41), чем в контрольной группе, получавшей только стандартную терапию (17). По-видимому, это связано с методикой введения препарата – инъекции через язву из нескольких точек, при которых возможен занос микроорганизмов в глуболежащие ткани с развитием местной инфекции разной степени тяжести.

Большинство нежелательных явлений в обеих группах имели легкую выраженность, что согласуется с информацией, указанной в инструкции по применению средства Эберпрот-П.

Однако, в основной группе отмечены и тяжелые реакции (5): развитие рожистого воспаления голени и бедра с флегмоной, тромбоз пальцевой артерии, бронхоспазм, гнойно-некротическая флегмона стопы, сепсис в виде септикопиемии (со смертельным исходом). Тем не менее, все эти тяжелые нежелательные явления имели сомнительную связь с проводимой терапией.

Таким образом, препарат Эберпрот-П прогрессивно и непрерывно на протяжении всего курса оказывает стимуляцию роста грануляционной ткани и заживление трофической язвы в целом. За счет этого: снижается количество процедур санации язвы и хирургических некрэктомий; уменьшается число сопутствующих осложнений, таких как гангрена, инфекция или суперинфекция,

которые развиваются при прогрессировании раневого процесса, что требует дополнительных более расширенных некрэктомий или даже ампутации; снижаются расходы из-за не надобности госпитализации в стационар и тем самым, улучшается качество жизни и функциональное восстановление пациентов.

Литература

1. Галстян, Г. Р., Игнатьева В. И., Авксентьева М. В., Дедов И. И. Клиникоэкономический анализ применения препарата эпидермального фактора роста (эберпротп®) у больных с синдромом диабетической стопы // Эндокринная хирургия. – 2013. – № 1. – С. 4–15
2. Глухов, А. А. Патопфизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса / А. А. Глухов, М. В. Аралова // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 6. – С. 673–679.
3. Корейба, К. А. Биопластические материалы на основе нативного коллагена I типа при лечении больных с синдромом диабетической стопы / К. А. Корейба, А. Р. Минабутдинов // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 10. – С. 83–87.
4. Оболенский, В. Н. Современные методы лечения хронических ран // МС. – 2016. – № 10. – С. 148–154.
5. Чур, Н. Н. Современный взгляд на лечение трофических язв нижних конечностей венозного генеза / Н. Н. Чур, И. Н. Гришин, С. Н. Чур // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 2. – С. 139–48.
6. Шевченко, Ю. Л. Комплексный подход в лечении обширных трофических язв голени в многопрофильном стационаре / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 221–27.
7. Dibirov, M. D., Gadzhimuradov R. U., Koreyba K. A. Analysis of the clinical application of epidermal growth factor (“Heberprot-P”) and bioplastic material (“Collost”) in treatment of skin and soft tissues defects in patients with diabetic foot syndrome. *Khirurgiia (Mosk)*. 2016;(3):59–63. doi: 10.17116/hirurgia2016359-63. Russian.
8. Dumantepe, M., Fazliogullari O., Seren M., Uyar I., Basar F. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in chronic diabetic foot ulcers. *Growth Factors*. 2015 Apr;33(2):128–32. doi: 10.3109/08977194.2015.1031898. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25856197.
9. Hermes, J. Moreno Rodríguez, Ernesto Galbán Rodríguez Infiltration of heberprot-p. 2010. *Elfos*. Havana c. 1–95.
10. Widgerow, A. D. Chronic wound fluid-thinking outside the box / A. D. Widgerow // *Wound Repair and Regeneration*. – 2011 May-Jun. – Vol. 19, № 3. – P. 287–91. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00683.x.

Поступила 11.12.2017 г.