

ФАКТОРЫ РОСТА В ТЕРАПИИ ЯЗВЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ



© Е.Ю.Комелягина^{1,2*}, М.Б.Анциферов^{1,2}

¹Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва

Факторы роста играют одну из ключевых ролей в процессе заживления ран. Их дефицит приводит к хронизации процесса и длительным срокам заживления раневых дефектов. В этой связи в терапии хронических ран, включая язвенные дефекты при синдроме диабетической стопы, применяются различные факторы роста. Целью настоящего обзора явился анализ данных литературы по эффективности применения эпидермального фактора роста, плазмы, обогащенной тромбоцитами, тромбоцитарного фактора роста у пациентов с синдромом диабетической стопы. Анализировалось влияние терапии указанными факторами роста на заживление язвенных дефектов и его сроки. Данные опубликованных работ демонстрируют положительное влияние различных факторов роста на течение процесса заживления язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы. Однако уровень доказательной базы большинства исследований невысок. В этой связи в настоящее время нет возможности сделать заключение о преимуществе терапии факторами роста. Необходимы дальнейшие исследования эффективности лечения факторами роста язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы с высоким уровнем доказательности для обоснования их применения в рутинной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; синдром диабетической стопы; факторы роста; эпидермальный фактор роста; плазма, обогащенная тромбоцитами; тромбоцитарный фактор роста

GROWTH FACTORS IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME

© Elena Y. Komeliagina^{1,2*}, Michail B. Antsiferov^{1,2}

¹Endocrinology department of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Medical Education, Moscow, Russia

Growth factors play a key role in wound healing, deficiency of which leads to delayed healing. Various growth factors are used in the treatment of chronic wounds, including diabetic foot ulcers. The purpose of this review was to analyse the literature data on the effectiveness of epidermal growth factor, platelet-rich plasma and platelet growth factor in patients with diabetic foot syndrome. The effect of treatment with these growth factors on healing of diabetic foot ulcers and healing time were analysed. Published studies, mostly with low level of evidence, demonstrate a positive effect of various growth factors on the healing process of diabetic foot ulcers. Currently, there is no conclusion on the advantages of growth factor therapy. Further studies with a high level of evidence are needed to justify their use in routine clinical practice.

KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic foot syndrome; growth factors; epidermal growth factor; platelet-rich plasma; platelet growth factor

Обширное семейство различных факторов роста (ФР) играет ключевую роль в процессе заживления ран на всех стадиях процесса. ФР являются полипептидами, реализуют свои действия через паракринный, аутокринный и эндокринный пути передачи сигнала. Связываясь со специфическими рецепторами клеточной поверхности, они стимулируют хемотаксис и клеточную пролиферацию, обеспечивая взаимодействие клеток различных типов, контролируют формирование внеклеточного матрикса (ВКМ) и ангиогенеза, регулируют процессы эпителизации [1–3]. В табл. 1 приведены данные о ФР, участвующих в процессе заживления раневых дефектов.

На ранних стадиях первой фазы течения раневого процесса источником ФР являются активированные тромбоциты. Они высвобождают тромбоцитарный фактор роста (ТрФР), трансформирующие факторы роста α и β (ТФР- α , ТФР- β), тромбоцитарный фактор 4 [4, 5].

ТрФР и ТФР- β стимулируют приход макрофагов, играющих одну из ведущих ролей в борьбе с элиминацией чужеродных агентов и в подготовке раневого ложа к началу пролиферативной фазы. Макрофаги выделяют ФР, ответственные за ангиогенез, приток к очагу повреждения фибробластов – ключевых клеток следующей, пролиферативной фазы заживления раны. Фибробласты ответственны за синтез компонентов ВКМ, включая коллаген, вырабатывают факторы роста фибробластов (ФРФ) и кератиноцитов (ФРК), которые модулируют миграцию и пролиферацию клеток, участвующих в репарации и эпителизации раны [4, 6]. Во время пролиферативной фазы заживления ран происходит клеточная дифференцировка. При этом часть клеток трансформируется в клетки с другим фенотипом, морфологией и функциями, например эндотелиально-мезенхимальная или эпителиально-мезенхимальная трансформация

Таблица 1. Факторы роста, источник их происхождения, точки приложения [4]

Фактор роста	Источник синтеза	Точки приложения (механизм действия)
ТрФР	Тромбоциты	Хемоаттракция и митогенная активность для фибробластов, гладкомышечных клеток, макрофагов, клеток воспаления
ТФР-α	Эндотелий, фибробласты, макрофаги, кератиноциты, гепатоциты, эозинофилы	Митогенный потенциал для кератиноцитов и фибробластов. Принимает участие в ангиогенезе
ТФР-β	Тромбоциты	Хемоаттракция для нейтрофилов, макрофагов, фибробластов, стимулирует синтез коллагена, образование грануляционной ткани, реэпителизацию
СЭФР	Эндотелий	Потенциальный митоген для эндотелиальных клеток
ЭФР	Тромбоциты, почки, слюнные железы, слезные железы	Увеличивает количество фибробластов в ране, способствует регенерации эпидермиса
ФРФ	Фибробласты, эндотелий, гладкомышечные клетки, хондроциты	Митогенный потенциал для эндотелиальных клеток. Принимает участие в ангиогенезе
ФРК	Фибробласты	Стимулирует синтез кератиноцитов
ИФР	Печень, легкие, сердце, поджелудочная железа, мозг, мышцы	Стимулирует синтез гликогена и транспорт глюкозы и аминокислот через клеточную мембрану. Увеличивает синтез коллагена фибробластами.

Примечания: ТрФР – тромбоцитарный фактор роста; ТФР-αβ – трансформирующие факторы роста α и β; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ЭФР – эпидермальный фактор роста; ФРФ – фактор роста фибробластов; ФРК – фактор роста кератиноцитов; ИФР – инсулиноподобный фактор роста.

[7, 8]. Ведущая роль в данном процессе принадлежит ФР, в частности ТФР-β [9].

У пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС), который характеризуется наличием инфекции, язвы и/или деструкции глубоких тканей, связанных с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [10], нарушены все фазы заживления раны. Одной из причин данной ситуации является дефицит ФР, цитокинов, хемокинов, ответственных за инициацию и последующее поддержание репаративных процессов в ране. Получены данные о сниженном содержании у больных с СДС следующих ФР и рецепторов к ним: ФРК, ТФР-β, ТрФР, сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор роста нервов (ФРН), интерлейкины: IL-8, IL-10, IL-15, нейротрофин-3 (NT-3) [4–6].

Учитывая ведущую роль ФР в различных фазах заживления ран и дефицит последних у больных с СДС, вопрос об использовании лекарственных препаратов на основе ФР является актуальной проблемой клинической эндокринологии и хирургии. В данном обзоре рассматриваются данные об эффективности применения ФР в терапии язвенных дефектов у больных с СДС.

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) был открыт в слюнных железах мыши в 1962 г. [11]. Он секретируется

тромбоцитами, макрофагами, моноцитами и фибробластами. ЭФР стимулирует продукцию фибронектина (одного из компонентов ВКМ), не влияет на продукцию коллагена, воздействует на эпидермальные и гладкомышечные клетки, а также фибробласты, используя аутокринный и паракринный пути передачи сигнала [12, 13]. ЭФР связывается со своими рецепторами, которые расположены в базальном слое эпидермиса, приводя к димеризации и аутофосфорилированию последнего [14]. В результате увеличиваются пролиферация и миграция эпителия в рану, стимулируется выработка фибронектина и увеличивается число фибробластов в ране [15]. В эксперименте на животных было продемонстрировано, что ЭФР способствует регенерации эпидермиса у свиней и эпителизации роговицы у кроликов [4].

В одном из первых клинических рандомизированных исследований эффективность ЭФР в виде крема оценивалась на донорских участках забора кожи для последующих пластических операций. Было выявлено, что ЭФР уменьшает время заживления раны на 1,5 дня. Разница оказалась значимой, но с клинической точки зрения такое снижение значения не имело [16]. Обзор данных литературы относительно использования ЭФР при СДС выявил значительную неоднородность как дизайна исследований, так и полученных данных по эффективности. В табл. 2 приведены результаты исследований по оценке эффективности ЭФР в лечении язвенных дефектов при СДС.

Таблица 2. Исследования по оценке эффективности эпидермального фактора роста в лечении язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы

Исследование	Дизайн	Лекарственная форма ЭФР	Количество пациентов (n)	Глубина язвенных дефектов по Вагнеру	Результат
Tsang et al., Китай [17]	Р, К, ДС, наблюдение – 1 год	Крем с 0,02% или 0,04% ЭФР	61 [3 группы: 19 (крем Актовегин), 21 (0,02% ЭФР и крем Актовегин), 21 (0,04% ЭФР и крем Актовегин)]	I–II	Крем с 0,04% ЭФР с кремом Актовегин ускоряет заживление
Acosta et al., Куба [15]	НР, НК только в стационаре	Внутритканевые инъекции 25 мг в шприце	29	III–IV	Увеличение грануляционной ткани в ране
Hong et al., Корея [18]	П, О	Спрей с 0,005% ЭФР	89 (21 – станд. лечение; 68 – ЭФР)	II–III	Заживление в 76% случаев за 46 дней
Viswanathan, Pendsey, Индия [19]	К, Р, ДС, Мн	Гель со 150 мг/г ЭФР	60 (плацебо – 30; ЭФР – 30)	НД	Гель с ЭФР ускоряет заживление
Fernandez-Montequin et al., Куба [20]	Р, НК, ДС, Мн, наблюдение – 1 год	Внутритканевые инъекции 75 или 25 мкг ЭФР в шприце	41 (1: 23 – 75 мкг ЭФР; 2: 18 – 25 мкг ЭФР)	III–IV	Большее количество пациентов с увеличением грануляционной ткани (>50%) в группе 75 мкг ЭФР (p<0,00)
Tuyet et al., Вьетнам [21]	НК, наблюдение 8 нед	Спрей с 0,005% ЭФР	28	II–III	Заживление в 56,5% случаев за 39 дней
Fernandez-Montequin et al., Куба [22]	Р, К, ДС, Мн, наблюдение – 1 год	Внутритканевые инъекции 75 мкг или 25 мкг ЭФР в шприце	149 [3 группы: 53 (75 мкг ЭФР); 48 (25 мкг ЭФР); 48 (плацебо)]	III–IV	Тенденция к более раннему и полному ответу (>50% грануляционной ткани, покрывающей поверхность раны) при 75 мкг ЭФР
Fernandez-Montequin et al., Куба [23]	НР, НК, до полного заживления	Внутритканевые инъекции 75 мкг в шприце	20	II, III, IV	Полное заживление достигнуто в 54% случаев за 20 нед
Gomes-Villa R. et al. [24]	Р, К, ДС	Внутритканевые инъекции 75 мкг в шприце	30 (15 – плацебо; 15 – ЭФР)	I–II	Большее количество заживших ран (4 vs 0, p=0,033) и значительное снижение размеров (12,5 vs 5,2 см ² , p=0,049) при 75 мкг ЭФР

Примечания: Р – рандомизированное; НР – нерандомизированное; К – контролируемое; НК – неконтролируемое; ДС – двойное слепое; П – проспективное; О – открытое; Мн – многоцентровое; НД – нет данных

Согласно представленным данным, ЭФР может применяться в виде крема, геля, спрея и внутритканевых инъекций. В исследования включались пациенты как с поверхностными ранами (степень по Вагнеру – I), так и с остеомиелитом (III степень по Вагнеру) и некрозом всех слоев кожи или гангреной (IV степень по Вагнеру). При этом нет ясности, каким образом применяется препарат при гангрене. Следует отметить, что исследователи по-разному оценивали эффективность применения ЭФР. В работах по местному применению ЭФР в виде геля,

крема или спрея первичной конечной точкой было количество заживших ран за определенный период времени [17–19, 21]. Практически во всех работах по внутритканевым инъекциям ЭФР в качестве первичной конечной точки использовался процент грануляционной ткани в ране, что является субъективным параметром и не свидетельствует о самом факте заживления раны и его сроках [15, 20, 22–24]. Согласно данным, представленным в таблице, вне зависимости от лекарственной формы ЭФР и глубины раны по классификации Вагнера во всех работах

отмечено положительное влияние препарата на заживление язвенных дефектов при СДС. Однако в настоящее время полученные данные не дают возможности сделать однозначный вывод о клинической эффективности ЭФР в плане сроков полной эпителизации язвенных дефектов при СДС.

ПЛАЗМА, ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ

Как указывалось выше, основным источником ФР при заживлении ран являются тромбоциты. После нарушения целостности кожных покровов, наряду с вазоконстрикцией, происходит агрегация тромбоцитов с целью остановки кровотечения и высвобождения из α -гранул тромбоцитов различных ФР, необходимых для заживления раны: ТрФР, ТФР- β , СЭФР, ЭФР. В α -гранулах также содержится фибриноген, фибронектин и витронектин [25, 26].

Метод обогащения тромбоцитами собственной плазмы крови основан на дегрануляции α -гранул с высвобождением содержащихся в них различных ФР. В качестве активатора может выступать CaCl_2 , тромбин или глюконат кальция. Кровь пациента предварительно центрифугируется. Ее количество зависит от размера раны (как правило, от 5 до 20 мл), но возможно применение как меньшего, так и большего количества крови. В результате центрифугирования цельной крови образуются 3 слоя: 1-й слой – плазма, содержащая низкое количество тромбоцитов («бедная» плазма); 2-й слой – плазма, содержащая большое количество тромбоцитов («богатая» плазма); 3 слой – эритроциты. Впоследствии 1-й и 2-й слои плазмы подвергаются активации, которая заключается в дегрануляции α -гранул с высвобождением ФР. Активированная плазма помещается в термостат в стеклянных емкостях на 35–45 минут. В результате этой процедуры образуется гель, который накладывается в виде аппликации на рану.

Первые работы по оценке эффективности данного метода были опубликованы около 30 лет назад [27–30]. Результаты оказались противоречивыми, однако было сделано важное заключение, что данный метод может применяться только в качестве дополнительного к стандартному и у очень небольшого количества пациентов. Использование его в качестве альтернативы стандартному лечению не имеет смысла [4].

Следует отметить, что работ, посвященных оценке клинической эффективности данного метода, не так много. Так, по результатам одного систематического обзора, в котором проанализировано 1165 тезисов, относящихся к применению аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, лишь 11 исследований были включены в окончательный анализ. Подавляющее большинство работ выполнялись в эксперименте и относились к научным, а не клиническим исследованиям [31]. По данным обзора, 90% язвенных дефектов, на которые наносились аппликации плазмы, обогащенной тромбоцитами, заживали за $7,8 \pm 2,7$ нед, а в группе контроля – за $8,3 \pm 3,7$ нед (разница была незначимой, $p=0,115$). При этом скорость заживления была достоверно выше в группе, получающей лечение плазмой, обогащенной тромбоцитами ($0,68 \pm 0,56$ vs $0,39 \pm 0,09$ см^2 , $p<0,001$). Это дало основание авторам сделать заключение о преимуще-

стве метода перед использованием только стандартной терапии [31]. Однако необходимо отметить, что уровень доказательности полученных данных в анализируемых в обзоре работах был невысок: лишь одна работа была рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием. Методика аппликации была различной: в одних работах гель с плазмой наносился 1 раз, в других – 2 раза в неделю. В одной из работ – 5 раз за 12 нед. Такой важный показатель, как продолжительность существования раны до включения в протокол, указан в 7 из 11 работ, а в сравнении с группой контроля – лишь в 3. Средний размер ран был значимо больше в группе, в которой наносился гель с плазмой, обогащенной тромбоцитами. На основании данного обзора можно сделать заключение о необходимости дальнейших исследований по отработке единого протокола применения метода.

В опубликованных российских работах, посвященных лечению язвенных дефектов при СДС с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, методики получения и нанесения препарата, так же как и у зарубежных коллег, разные. Практически во всех исследованиях авторы делают заключение об эффективности данного метода в лечении язвенных дефектов при СДС. Следует отметить, что в опубликованных работах четко не обозначены критерии включения в протокол. Не везде указаны средства местного лечения в группе сравнения, а в тех случаях, где местное лечение описано, – отмечено большое его разнообразие: от использования самых простых антисептических средств до современных интерактивных перевязочных покрытий [32–34].

В литературе есть ряд работ, описывающих группы пациентов с язвенными дефектами стоп на фоне нарушения магистрального кровотока. В одной из них [35] оценивается эффективность аппликаций геля, содержащего аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, после трансметатарзальной ампутации (26 пациентов) в сравнении с контролем (32 пациента). Гель готовился по методике с использованием глубокой заморозки плазмы, без добавления активатора. Перед хирургическим вмешательством пациентам восстанавливался магистральный кровоток, при наличии признаков его снижения. На послеоперационную рану гель апплицировали 1 раз в неделю в течение месяца. В результате 96,15% ран зажило. Инфицирования и других осложнений, включая высокие ампутации, не зафиксировано. В группе контроля зажило 59,47% раневых дефектов за период наблюдения, при этом в 40,62% случаев отмечены инфицирование раны и выполнение высоких ампутаций. Авторы делают заключение об эффективности адьювантной терапии плазмой, обогащенной тромбоцитами. К особенностям данной работы можно отнести тот факт, что в исследование включались пациенты с острыми послеоперационными ранами, заживление которых отличается от течения хронических длительно не заживающих. В работе не указано, какой вид местного лечения применялся у пациентов группы контроля. Тем не менее результаты заслуживают внимания и расширяют показания применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, не только при лечении хронических ран, но и острых послеоперационных [35].

В другой работе была проведена ретроспективная оценка эффективности аппликации обогащенной

плазмы у пациентов с разной степенью ишемии конечности у пациентов, наблюдающихся в одном центре. В зависимости от степени снижения магистрального кровотока пациенты были разделены на две группы: группа А – с более легкими проявлениями хронической артериальной недостаточности (I, IIa, IIb по Покровскому–Фонтейну), группа Б – с тяжелыми нарушениями магистрального кровотока, включая критическую ишемию (III, IV стадии по Покровскому–Фонтейну). Отмечено снижение размеров раны более чем на 50% у большинства пациентов обеих групп (86% vs 56%; $p=0,23$). Снижение размеров раны больше чем на 90% и сохранение конечности было значимо выше в группе А (83% vs 56%; $p=0,02$ и 100% vs 73%; $p<0,001$ соответственно). Авторы делают заключение о том, что плазма, обогащенная тромбоцитами, является эффективным методом адьювантной терапии даже у пациентов с язвенными дефектами на фоне снижения магистрального кровотока в нижних конечностях при невозможности его восстановить [36]. Вывод об эффективности метода сделан в одной из работ, представленной описанием нескольких клинических случаев по оценке эффективности плазмы, обогащенной тромбоцитами, у пациентов с наличием язвенных дефектов после восстановления магистрального кровотока. После реваскуляризации пораженной конечности гель с плазмой наносился на рану 2 раза в неделю в течение 4 нед и 1 раз в неделю в последующие 4 нед, всего выполнялось 12 аппликаций. В среднем за 8 нед размер раны сократился на 65,3%. Авторы заключают, что данный метод является нетоксичным, не вызывает инфицирования и негативных иммунологических реакций, не требует серьезных финансовых вложений и может способствовать ускорению заживления язвенных дефектов у пациентов с сахарным диабетом с критической ишемией конечности/ей после восстановления магистрального кровотока. В выводах авторы также указывают на то, что необходимы дальнейшие работы по изучению механизма действия плазмы и стандартизации протокола ее использования. Между тем нельзя не учесть, что в обеих работах не было пациентов контрольной группы. В этой связи дальнейшую оценку по эффективности использования аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, целесообразно проводить с участием пациентов контрольной группы, получающих стандартную терапию.

Для приготовления геля, содержащего плазму, обогащенную тромбоцитами, наряду с собственной цельной кровью, могут использоваться аллогенные тромбоциты из донорского банка крови. В работе по оценке эффективности аллогенных тромбоцитов количество заживших ран и скорость заживления были значимо выше в группе пациентов, получающих лечение гелем, содержащим плазму, обогащенную концентратом аллогенных тромбоцитов (79% vs 46%; $p<0,05$ и $7,0\pm 1,9$ vs $9,2\pm 2,2$ нед; $p<0,05$). Необходимо отметить, что в данном исследовании в группе контроля в качестве местного лечения использовались фибриноген и тромбин, что в рутинной практике не применяется. При этом следует иметь в виду, что наряду с рядом преимуществ, связанных с отсутствием проблем с забором аутоплазмы, есть и ограничения. Основное из них – это риск инфицирования. Однако полученные данные представляют несомненный интерес [37].

В ноябре 2018 г. была опубликована работа по оценке эффективности системы LeucoPatch в лечении длительно не заживающих язвенных дефектов при СДС [38]. Система LeucoPatch основана на получении перевязочного средства, содержащего аутологичные тромбоциты, лейкоциты и фибрин. В основе метода лежит центрифугирование цельной венозной крови, но без добавления каких-либо дополнительных средств (в методиках для получения плазмы, обогащенной тромбоцитами, в пробирки добавляется цитрат натрия в качестве антикоагулянта). Конечный продукт представляет из себя тонкую циркулярную пластину, содержащую фибрин вместе с тромбоцитами и лейкоцитами. Наличие фибрина является основным отличительным признаком данного метода. При этом количество высвобождаемых тромбоцитами ФР равно или превышает таковое в других препаратах плазмы, обогащенной тромбоцитами. Данная работа была рандомизированным многоцентровым контролируемым исследованием, проведенным в Великобритании, Дании и Швеции. Всего в исследовании приняли участие 269 пациентов. Все пациенты получали стандартную терапию, но часть из них была рандомизирована для добавления к терапии пластин LeucoPatch. Пластины накладывали 1 раз в неделю в течение 20 недель. Эффективность оценивалась по количеству заживших ран за период наблюдения в обеих группах и по скорости заживления ран. В результате в группе LeucoPatch количество заживших ран было значимо выше, чем в группе пациентов, получающих только стандартную терапию (34% vs 22%; $p=0,0235$). Время заживления было также значимо короче в группе LeucoPatch ($p=0,0246$). Авторы делают заключение о том, что применение системы LeucoPatch как дополнение к стандартному лечению длительно не заживающих язвенных дефектов при СДС приводит к значимому улучшению заживления этих ран [38].

ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ФАКТОР РОСТА

Эффективность этого ФР доказана у пациентов с наличием неинфицированных нейропатических язвенных дефектов I, II по Вагнеру [39, 40]. Препарат представлен рекомбинантным ТФР, выпускается под названием Регранекс (OMJ Pharmaceuticals, США), назначается местно в виде 0,01% геля. Этот препарат одобрен к применению только в США. Несмотря на доказанную клиническую и экономическую целесообразность его применения, он не имеет широкого применения по ряду причин. Одна из них – это доказанный риск канцерогенеза у пациентов, которые использовали более трех тубиков препарата. В этой связи препарат может назначаться только если возможная польза от его применения превысит риск от побочных эффектов и с большой осторожностью у пациентов с диагностированным онкозаболеванием. Еще одной возможной причиной ограниченного применения Регранекса является наличие современных, инновационных препаратов для местного лечения длительно не заживающих ран при СДС: биоинженерная искусственная кожа, препараты, содержащие экстрацеллюлярные компоненты, и т.д. В этой связи интерес представляет сравнение эффективности Регранекса и других высокотехнологичных препаратов. В настоящее время таких сравнительных исследований не проводилось [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре были рассмотрены данные об эффективности некоторых ФР в терапии язвенных дефектов у больных с СДС. В обзор не были включены данные об ФР, которые пока не подтвердили свою эффективность, например, ТФР- α и - β , СЭФР, ФРФ, ФРК, инсулиноподобный фактор роста (ИФР). Практически во всех работах указывается на положительное воздействие рассмотренных ФР на течение длительно не заживающих ран при СДС.

Однако, по мнению международных экспертов, опубликованному как в последней редакции международного согласительного документа по профилактике и лечению пациентов с СДС, так и в Кохрейновском обзоре, в настоящее время нет убедительных данных о преимуществах применения адъювантных методов местного лечения, включая терапию ФР. Эксперты указывают, что такой вывод сделан в силу того, что в большинстве работ есть методологические неточности, которые не позволяют сделать заключение о целесообразности их использования в местном лечении хронических длительно не

заживающих язвенных дефектов при СДС [42, 43]. Для получения объективной картины с высоким уровнем доказательности необходимы дальнейшие сравнительные исследования по изучению эффективности ФР в терапии хронических, длительно не заживающих ран при СДС с определением четких показаний и противопоказаний, оценке профиля их безопасности и разработке стандартного протокола применения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование из дополнительных привлеченных источников не осуществлялось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Комелягина Е.Ю. – концепция, дизайн статьи; Анциферов М.Б. – анализ данных, рецензирование статьи. Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zhang J. Growth factors in the pathogenesis of diabetic foot ulcers. *Front Biosci.* 2018;23(1):310-317. doi: <https://doi.org/10.2741/4593>
- Park JW, Hwang SR, Yoon IS. Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration. *Molecules.* 2017;22(8). doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22081259>
- Patel S, Srivastava S, Singh MR, Singh D. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomed Pharmacother.* 2019;112:108615. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108615>
- Steed DL. Role of Growth Factors in the Treatment of Diabetic Foot Ulceration. In: Veves A, Giurini J, LoGerfo F, editors. *The Diabetic Foot*. 2nd ed. Totowa: Humana Press; 2006. p. 447-458.
- Qing C. The molecular biology in wound healing & non-healing wound. *Chin J Traumatol.* 2017;20(4):189-193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2017.06.001>
- Bruhn-Olszewska B, Korzon-Burakowska A, Gabig-Ciminska M, et al. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(4):507-513.
- Moustakas A, Heldin P. TGF β and matrix-regulated epithelial to mesenchymal transition. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2014;1840(8):2621-2634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.02.004>
- Yan C, Grimm WA, Garner WL, et al. Epithelial to Mesenchymal Transition in Human Skin Wound Healing Is Induced by Tumor Necrosis Factor- α through Bone Morphogenic Protein-2. *Am J Pathol.* 2010;176(5):2247-2258. doi: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090048>
- Yoshida M, Okubo N, Chosa N, et al. TGF- β -operated growth inhibition and transience commitment into smooth muscle cells of periodontal ligament-derived endothelial progenitor cells through Smad- and p38 MAPK-dependent signals. *Int J Biol Sci.* 2012;8(7):1062-1074. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.4488>
- Профилактика и лечение заболеваний стопы при диабете. Руководство, документы и рекомендации. Полная русскоязычная версия. 2016. [International Consensus on the Diabetic Foot. Russian version. 2016. (In Russ.)]
- Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem.* 1962;237:1555-1562.
- Nanney LB. Epidermal and Dermal Effects of Epidermal Growth Factor During Wound Repair. *J Invest Dermatol.* 1990;94(5):624-629. doi: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12876204>
- Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Georgiadis GS. Epidermal growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers: an update. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2012;24(1):37-44. doi: <https://doi.org/10.1177/1531003512442093>
- Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16(5):585-601. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>
- Acosta JB, Savigne W, Valdez C, et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *Int Wound J.* 2006;3(3):232-239. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2006.00237.x>
- Brown GL, Nanney LB, Griffen J, et al. Enhancement of Wound Healing by Topical Treatment with Epidermal Growth Factor. *New Eng J Med.* 1989;321(2):76-79. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm198907133210203>
- Tsang MW, Wong WKR, Hung CS, et al. Human Epidermal Growth Factor Enhances Healing of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1856-1861. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1856>
- Hong JP, Jung HD, Kim YW. Recombinant Human Epidermal Growth Factor (EGF) to Enhance Healing for Diabetic Foot Ulcers. *Ann Plast Surg.* 2006;56(4):394-398. doi: <https://doi.org/10.1097/01.sap.0000198731.12407.0c>
- Viswanathan V, Pendsey S. A phase III study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D™ 150) in healing diabetic foot ulcers. *Wounds.* 2006;18:186-196.
- Fernández-Montequín JI, Infante-Cristiá E, Valenzuela-Silva C, et al. Intralesional injections of Citoprot-P® (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Int Wound J.* 2007;4(4):333-343. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2007.00344.x>
- Tuyet HL, Nguyen Quynh TT, Vo Hoang Minh H, et al. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results. *Int Wound J.* 2009;6(2):159-166. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00594.x>
- Fernandez-Montequin JI, Valenzuela-Silva CM, Diaz OG, et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J.* 2009;6(6):432-443. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00641.x>
- Fernández-Montequín JI, Betancourt BY, Leyva-Gonzalez G, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *Int Wound J.* 2009;6(1):67-72. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2008.00561.x>
- Gomez-Villa R, Aguilar-Rebolledo F, Lozano-Platonoff A, et al. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: A randomized double-blinded controlled trial. *Wound Repair Regen.* 2014;22(4):497-503. doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.12187>

25. Henning PR, Grear BJ. Platelet-rich plasma in the foot and ankle. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(4):616-623. doi: <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9522-z>
26. McCarrel TM, Minas T, Fortier LA. Optimization of Leukocyte Concentration in Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Tendinopathy. *J Bone Joint Surg*. 2012;94(19):e143. doi: <https://doi.org/10.2106/jbjs.l.00019>
27. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, et al. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170(1):56-60.
28. Steed DL, Golsten B, Hambley R, et al. Clinical trials with purified platelet realitate. In: Barbul A, Liss A, editors. *Clinical and Experimental Approaches to Dermal and Epidermal Repair: Normal and Chronic Wounds*. New York; 1990. p. 103-113.
29. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg*. 1986;204(3):322-330. doi: <https://doi.org/10.1097/00000658-198609000-00011>
30. Atri SC, Misra J, Bisht D, Misra K. Use of homologous platelet factors in achieving total healing of recalcitrant skin ulcers. *Surgery*. 1990;108(3):508-512.
31. Hirase T, Ruff E, Surani S, Ratnani I. Topical application of platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers: A systematic review. *World J Diabetes*. 2018;9(10):172-179. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i10.172>
32. Просьянникова Н.В. Аутологичная, богатая тромбоцитами плазма, в лечении язвенных поражений кожи нижних конечностей: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2014. [Prosyannikova NV. Autologichnaya, bogataya trombositami plazma, v lechenii yazvennykh porazheniy kozhi nizhnikh konechnostey. [dissertation] Moscow; 2014. (In Russ.)]
33. Халимов Э.В., Михайлов А.Ю., Иванова Л.М. Тромбоцитарный концентрат в комплексном лечении язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы. В кн.: *Труды Ижевской государственной медицинской академии*. Т. 56. — Ижевск; 2018. — С. 57-58. [Trudy Izhevskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. Vol. 56. Izhevsk; 2018. p. 57-58. (In Russ.)]
34. Obolenskiy VN, Ermolova DA, Laberko LA. Clinical and economic effectiveness of the use of platelet-rich plasma in the treatment of chronic wounds. *Wound Medicine*. 2017;19:27-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2017.09.001>
35. Serra R, Buffone G, Dominijanni A, et al. Application of platelet-rich gel to enhance healing of transmetatarsal amputations in diabetic dysvascular patients. *Int Wound J*. 2013;10(5):612-615. doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.12052>
36. Kontopodis N, Tavlas E, Papadopoulos G, et al. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma to Enhance Healing of Diabetic Foot Ulcers in Patients With Concomitant Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016;15(1):45-51. doi: <https://doi.org/10.1177/1534734615575829>
37. Jeong SH, Han SK, Kim WK. Treatment of diabetic foot ulcers using a blood bank platelet concentrate. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(3):944-952. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181cb6589>
38. Game F, Jeffcoate W, Tarnow L, et al. LeucoPatch system for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers in the UK, Denmark, and Sweden: an observer-masked, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):870-878. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30240-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30240-7)
39. Eldor R, Raz I, Ben Yehuda A, Boulton AJ. New and experimental approaches to treatment of diabetic foot ulcers: a comprehensive review of emerging treatment strategies. *Diabet Med*. 2004;21(11):1161-1173. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01358.x>
40. Falanga V. New treatment for diabetic foot ulcers (a) growth factors. In: Boulton AJ, Connor H, Cavanagh P, editors. *The Foot in Diabetes*. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2000. p. 169-178.
41. Papanas N, Maltezos E. Benefit-risk assessment of becaplermin in the treatment of diabetic foot ulcers. *Drug Saf*. 2010;33(6):455-461. doi: <https://doi.org/10.2165/11534570-000000000-00000>
42. Профилактика и лечение заболеваний стопы при диабете. Руководство, документы и рекомендации. Полная русскоязычная версия. 2016. [International Consensus on the Diabetic Foot. Russian version. 2016. (In Russ.)]
43. Marti-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(10):CD008548. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008548.pub2>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Комелягина Елена Юрьевна**, к.м.н. [Elena Y. Komelyagina, MD, PhD]; адрес: Россия, 119034 Москва, ул. Пречистенка, д. 37 [address: 37, Prechistenka street, 119034 Moscow, Russian Federation];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0798-0139>; eLibrary SPIN: 2847-1270; e-mail: komelelena@yandex.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Michail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/000-0002-9944-2997>; e-library SPIN 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Факторы роста в терапии язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №4. — С. 377-383. doi: 10.14341/DM10130

TO CITE THIS ARTICLE:

Komelyagina EY, Antsiferov MB. Growth factors in the treatment of diabetic foot syndrome. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(4):377-383. doi: 10.14341/DM10130