

Лечение хронических ран с применением раневых покрытий из сублимированного коллагена

Н. В. Максимова¹ 

А. О. Ковылов²

¹ Институт непрерывного образования и профессионального развития Российской национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия, maximova.nadezhda@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4276-0625>

² Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, клиника «К+31», Москва, Россия, клиника «Трит», Москва, Россия, akovylow@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5036-0181>

Резюме

Введение. Лечение хронических ран – это существенная клиническая, социальная и экономическая проблема, и, учитывая тенденции старения населения, сохраняющуюся угрозу сахарного диабета и ожирения во всем мире, а также сохраняющуюся проблему инфекций, ожидается, что проблема продолжит быть актуальной, требующей коррекции парадигмы подходов к диагностике и лечению. До сих пор в медицинском сообществе существуют проблемы в принятии единой терминологии, диагностике причин хронизации ран и выборе оптимальной тактики их лечения. Оптимальный подход к лечению хронических ран основывается прежде всего на диагностике причин замедления заживления и применении средств, которые эффективно и безопасно его ускоряют. Известно, что коллаген и его соединения, находясь во внеклеточном матриксе, влияют на все ключевые этапы процесса заживления ран. В то же время нарушения в регуляции обмена коллагенов в ране приводят к патологическим состояниям, таким как фиброз и хронизация. В связи с этим баланс активности протеолитических ферментов (коллагеназ) и их ингибиции также необходим для нормального заживления ран. Повязки на основе коллагена представляют собой покрытия, отвечающие всем основным требованиям современного перевязочного материала: атравматичность, обеспечение баланса влажности, защита от инфекции, биодеградация, простота использования, экономическая эффективность и др. Применение коллагеновой повязки может быть эффективно на всех стадиях раневого процесса: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование, – поскольку на всех стадиях коллаген влияет на процессы заживления. При добавлении дополнительных лекарственных средств коллагеновая повязка приобретает гемостатические свойства, может быть использована для очистки раны ферментами и способствует гармоничной пролиферации в ране в условиях избыточной продукции протеолитических ферментов.

Результаты. В публикации представлены результаты клинического наблюдения применения биологической повязки с природными коллагеназами и коллагеновой ранозаживляющей повязки, в состав которых входит негидролизованный коллаген. Применение исследуемых препаратов оказало значимое влияние на скорость заживления хронических ран у пациентов, вошедших в клиническое наблюдение.

Ключевые слова: хроническая рана, стадии заживления, терапия ран, местное лечение ран, металлопротеиназы, коллаген, коллагеназа, повязки, коллагеновые повязки

Для цитирования: Максимова Н. В., Ковылов А. О. Лечение хронических ран с применением раневых покрытий из сублимированного коллагена. Лечашний Врач. 2025; 11 (28): 100-109. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.11.013>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Treating of chronic wounds using wound dressings made from sublimated collagen

Nadezhda V. Maksimova¹✉

Alexey O. Kovylov²

¹ Institute of Continuing Education and Professional Development of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, Central State Medical Academy, Moscow, Russia, maximova.nadezhda@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4276-0625>

² Endocrinological Dispensary of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia, clinic K+31, Moscow, Russia, clinic Trit, Moscow, Russia, akovyl@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5036-0181>

Abstract

Background. The treatment of chronic wounds is a significant clinical, social, and economic problem. Given the aging population, the continuing threat of diabetes and obesity worldwide, and the ongoing problem of infections, this issue is expected to remain relevant, requiring a paradigm shift in approaches to diagnosis and treatment. To date, the medical community has struggled to agree on uniform terminology, diagnose the causes of chronic wounds, and select the optimal treatment tactics. The optimal approach to treating chronic wounds is based primarily on diagnosing the causes of slow healing and using agents that effectively and safely accelerate it. It is known that collagen and its compounds, located in the extracellular matrix, influence all key stages of the wound healing process. At the same time, disturbances in the regulation of collagen metabolism in the wound lead to pathological conditions such as fibrosis and chronicity. In this regard, the balance between the activity of proteolytic enzymes (collagenases) and their inhibition is also necessary for normal wound healing. Collagen-based dressings are coverings that meet all the basic requirements of modern dressing materials: atraumaticity, moisture balance, protection against infection, biodegradability, ease of use, cost-effectiveness, etc. Collagen dressings can be used effectively at all stages of the wound healing process: hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling, as collagen influences healing processes at all stages. When additional drugs are added, the collagen dressing acquires hemostatic properties, can be used to clean the wound with enzymes, and promotes harmonious proliferation in the wound in conditions of excessive production of proteolytic enzymes.

Results. The publication presents the results of clinical observation of the use of preparations: the biological dressing with natural collagenases and the collagen wound healing dressing, which contain non-hydrolyzed collagen. The use of the studied products had a significant effect on the healing rate of chronic wounds in patients included in the clinical observation.

Keywords: chronic wound, stages of healing, wound therapy, local wound treatment, metalloproteinases, collagen, collagenase, dressings, collagen dressings

For citation: Maksimova N. V., Kovylov A. O. Treating of chronic wounds using wound dressings made from sublimated collagen. Lechaschi Vrach. 2025; 11 (28): 100-109. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.11.013>

Conflict of interests. Not declared.

Проблематику лечения хронических ран сложно переоценить, в то же время их распространенность в современной мировой клинической практике до конца не известна.

Эпидемиологические расчеты зависят от используемой исследователями терминологии, распределения в регионах заболеваний, на фоне которых существуют хронические раны (например, сахарный диабет – СД), возраста популяции, географического расположения исследуемой популяции или учреждения, кроме того, хронические раны могут быть в процессе лечения, частичного заживления или рецидива, что также влияет на оценку распространенности и заболеваемости [18, 30, 31].

В настоящее время хронические раны диагностируются у 1-5% взрослого населения и поглощают до 10% расходов на здравоохранение (рис. 1) [17].

Наиболее часто хроническими становятся венозные язвы нижних конечностей, их распространенность составляет от 0,01% до 0,09% в общей популяции и остается относительно стабильной с течением времени и в разных странах. Хронические венозные язвы чаще встречаются у женщин, и их распространенность растет пропорционально возрасту популяции [15, 25].

Хронические раны в рамках синдрома диабетической стопы (СДС) находятся на втором месте по распространенности,

являются поздним осложнением СД, причиной ампутаций и преждевременной смерти. У пациентов с СД и СДС более чем в 10 раз выше вероятность ампутации нижней конечности, чем у больных СД без СДС [28]. У пациентов с СДС или ампутацией в анамнезе риск смерти выше в 2 или 3 раза соответственно [24, 39]. Распространенность СДС варьирует от 1,2% до 20% для пациентов с СД в стационаре и от 0,02% до 10% для пациентов с СД в популяции [23, 31].

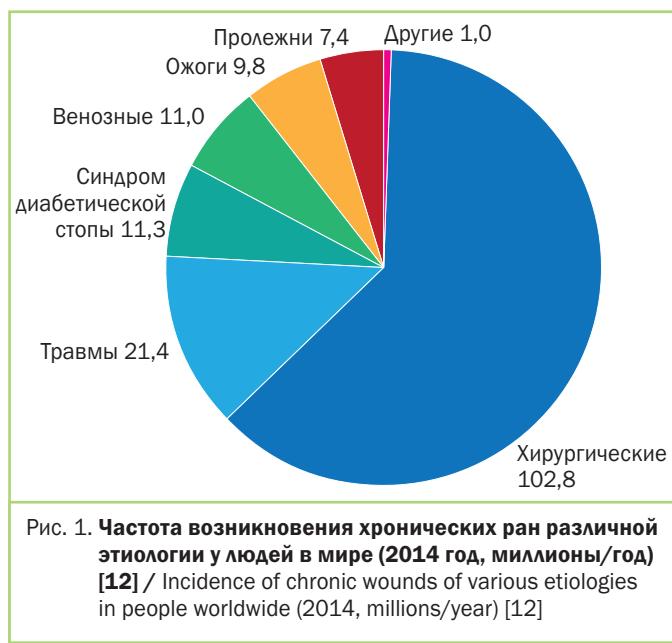
В странах с низким социально-экономическим статусом населения этиология хронических ран может быть совершенно иной, например, дефицит основных питательных веществ, паразитарные, грибковые инвазии и др.

Стоимость лечения хронической раны в среднем на 135% больше, чем раны, заживающей в нормальные сроки [22].

Учитывая старение населения, сохраняющуюся угрозу ожирения и СД во всем мире, а также проблему инфекций, ожидается, что хронические раны будут продолжать оставаться существенной клинической, социальной и экономической проблемой.

ЧТО ТАКОЕ ХРОНИЧЕСКАЯ РАНА И КАК ОНА ВОЗНИКАЕТ?

Отсутствие единой терминологии при обмене и применении результатов научных исследований влечет за собой риск



ошибок и серьезных последствий для пациентов в клинической практике с любым заболеванием, в том числе с ранами.

Хронической может стать рана различной этиологии, с разными исходом, лечением и прогнозом, поэтому у медицинского сообщества до сих пор существуют затруднения в терминологии этого патологического процесса. Хроническая рана может быть по-разному описана врачом, в некоторых случаях как сложная, иногда как трудно (медленно) заживающая или трофическая.

Неопределенность в терминологии приводит к ограничениям при включении исследований в систематические обзоры, затрудняет сравнения между отдельными клиническими ретроспективными или проспективными исследованиями в будущем.

Между тем у всех хронических ран есть одна общая характеристика, независимо от внешнего вида, этиологии, анамнеза и методов предыдущего лечения, — это незаживление в рекомендуемые сроки.

Термин «хроническая рана» впервые был использован в 1950-х одновременно и в западной, и в отечественной литературе для обозначения ран, которые относительно медленно

заживали или не поддавались нормальному процессу заживления [14, 21].

В настоящее время все чаще термин «хроническая рана» определяется как «рана, которая не подверглась упорядоченной и своевременной репарации, обеспечивающей анатомическую и функциональную целостность в течение трех месяцев». В дальнейшем другие исследователи определили этот термин как «рану, размер которой не уменьшился на 20-40% после 2-4 недель оптимального лечения, или не зажившую полностью в течение 6 недель». Недавние обзоры также продемонстрировали отсутствие консенсуса относительно определения хронической раны и необходимость дальнейших исследований в этой области [26].

ПРИЧИНЫ ХРОНИЗАЦИИ РАН

В прошлом врачи по-разному осознавали природу и масштаб проблемы, связанной с хроническими ранами. Ограниченностя клинического опыта, отсутствие знаний о норме и патологии кровообращения нижних конечностей, механистические представления о патологическом процессе порождали многочисленные теории патогенеза хронических ран нередко спорного, наивного и догматического содержания. Часто той или иной системе организма придавалось основное значение в возникновении болезни. По мере развития медико-биологических наук, научно-технического прогресса изменялись, уточнялись и развивались понятия об этиологии, патогенезе и, соответственно, лечении хронических ран [1]. В таблице представлены основные причины хронизации острых ран согласно классификации отечественных авторов (табл. 1).

РОЛЬ КОЛЛАГЕНА В ЗАЖИВЛЕНИИ РАН

Восстановление поврежденной кожи — это сложный, многокомпонентный, нелинейный процесс, в настоящее время остаются до конца не изученными клеточные и молекулярные сигнальные механизмы, сложны для понимания каскады реакций в ране в ответ на травму, которые зависят от множества структурных и биохимических факторов.

Процесс заживления ран регулируется сразу рядом факторов, в том числе и средой раны, которая богата внеклеточным матриксом (ВКМ). Сложные макромолекулы, составляющие ВКМ, включают фиброзные (коллагены, эластины, фибронектин) и гликопротеиновые (например, фибронектин,

Таблица 1. Классификация хронических ран нижних конечностей по причинам возникновения [9] / Classification of chronic lower limb wounds by cause [9]

Причина возникновения	Классификация
Хроническая венозная недостаточность	Посттромбофлебитическая болезнь, варикозная болезнь, синдром перевязанной глубокой вены, врожденные дисплазии глубоких вен (синдром Клиппеля — Треноне)
Врожденные и приобретенные артериовенозные сдвиги	Посттравматические артериовенозные свищи и аневризмы (синдром Паркса — Вебера)
Артериальная недостаточность	Атеросклероз, облитерирующий эндартериит, синдром диабетической стопы нейроишемической формы, гипертензионно-ишемические раны (синдром Марторелла)
Травма	Ожоги, отморожения, скальпированные раны, пролежни, лучевые повреждения, послеоперационные раны
Нейропатия	Травмы и различные заболевания головного мозга и периферических нервов, синдром диабетической стопы нейропатической формы
Системные заболевания	Коллагенозы, болезни обмена веществ, хронические интоксикации, болезни крови и кроветворных органов, сифилис, туберкулез и другие заболевания внутренних органов
Инфекция	Эпифасциальная флегмона, некротическая форма рожи, микробные, фунгинозные, паразитарные язвы

Таблица 2. Основные функции коллагена на различных стадиях заживления раны [8, 33] / The main functions of collagen at different stages of wound healing [8, 33]

Стадия процесса заживления	Механизм/сигнал	Основное действие	Результат
Гемостаз (< одного часа)	Коллаген – агонист рецепторов тромбоцитов и индуктор вы свобождения тромбоксана	Активация и агрегация тромбоцитов	Отложение фибринового сгустка в месте повреждения
	Фрагменты коллагена I и IV типов – медиаторы воспаления, действуют как мощные хемоаттрактанты	Активация нейтрофилов	Усиление фагоцитоза и иммунные реакции, модуляция экспрессии генов
Воспаление (от одного часа до четырех дней)	Коллаген вызывает мощный, острый и кратковременный воспалительный ответ	Макрофаги патрулируют рану	Удаление бактерий и нежизнеспособных тканей
	Коллаген стимулирует противовоспалительный, проангиогенный фенотип раневых макрофагов посредством микроРНК-сигнализации		
	Растворимые фрагменты, образующиеся при деградации коллагена, привлекают иммунные клетки		
Пролиферация (4-12 дней)	Фрагменты коллагена обладают ангиогенными сигналами посредством взаимодействия – со специфическими интегриновыми рецепторами. Фрагмент C-пропептида коллагена I типа рекрутирует эндотелиальные клетки, потенциально запуская ангиогенез	Стимуляция ангиогенеза	Рост грануляционной ткани
	Протеолитические фрагменты коллагена IV и XVIII типов (например, эндостатин, арестен, канстатин, тумстин) проявляют антиангиогенные свойства	Ингибирование пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, а также индукции апоптоза эндотелиальных клеток	Сдерживания ангиогенеза при ряде патологических состояний
	Коллаген напрямую стимулирует кератиноциты	Миграция кератиноцитов	Реэпителизация
Созревание и ремоделирование (до двух лет)	Механическая прочность и эластичность тканей за счет созревания коллагена	Естественный субстрат для прикрепления клеток, пролиферации и дифференцировки	Прочность на разрыв
	Стабилизация факторов роста и регуляции клеточной адгезии и сигнальных путей между клетками и ВКМ	Повышение и сохранение эластичности кожи	

протеогликаны и ламинины) компоненты. Каждая из этих молекул, взаимодействуя, управляет процессами роста, восстановления и функционирования новой ткани.

Известно, что все ключевые этапы процесса заживления ран реагируют на состав ВКМ, коллаген и его соединения (табл. 2) [8, 33].

Коллаген – самый распространенный белок в организме. В заживающей ране коллаген синтезируется фибробластами и преобразуется в сложные морфологические структуры.

Коллаген III типа синтезируется первым на ранних стадиях заживления раны и заменяется коллагеном I типа, доминирующим в дальнейшем. После транскрипции новообразованный пре-проколлаген посттрансляционно модифицируется в эндоплазматическом ретикулуме в проколлаген с удалением сигнального пептида на N-конце. Гидроксилирование и гликозилирование аминокислотных остатков приводят к формированию тройной спиральной структуры, характерной для коллагена. Поддерживаемая белками-шаперонами тройная спиральная структура проколлагена стабилизируется для дальнейшего процессинга и созревания в аппарате Гольджи и собирается в секреторные везикулы, которые выталкиваются во внеклеточное пространство, где проколлаген ферментативно модифицируется в тропоколлаген. Окончательная сборка коллагеновых фибрилл происходит путем ковалентной сшивки. Нюансы сшивки варьируют в зависимости от типа коллагена и тканевого контекста, что создает многослойную иерархическую структуру. Тип, количество и структура колла-

гена изменяются в ране под действием ряда факторов и определяют прочность на разрыв зажившей кожи. Зрелые поперечные связи повышают устойчивость к сдвиговым нагрузкам. Поперечные связи, опосредованные конечными продуктами гликирования, специфичны и способствуют повышению жесткости коллагенов в состаренных тканях [27].

С возрастом кожа имеет более низкую плотность коллагена, который становится все более «сшитым» и фрагментированным, повышается процент коллагена III типа [29]. Наряду со старением, любое ремоделирование коллагеновых волокон приводит к повышению жесткости. Возрастные изменения (уменьшение отложения коллагена и увеличение неферментативного поперечного сшивания) в коллагене влияют на механическую среду кожи и предрасполагают к ухудшению заживления ран [11].

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Литература, посвященная лечению хронических ран, обширна, сложно дать на основании анализа клинических исследований однозначную оценку хотя бы одному из методов консервативной терапии, поскольку такие факторы, как степень разрушения тканей, патогенетические факторы, размер ран, состояние кровоснабжения, наличие сопутствующих заболеваний и др., чрезвычайно вариабельны, и успех, достигнутый от применения того или иного метода, может носить и вовсе случайный характер. Сходство результатов лечения, выражющееся в заживлении раны, ее эпителиизации, еще не является основанием для вывода об идентично-

сти механизмов, приводящих к этим результатам в каждом отдельном случае [1].

Эта ситуация усугубляется тем фактом, что когда речь идет о хронических ранах, точная медицина все еще находится в зачаточном состоянии: необходимы более совершенные молекулярные диагностические и терапевтические инструменты, чтобы сосредоточиться на высокоэффективной персонализированной терапии.

Несмотря на все вышесказанное, лечение хронических ран значительно улучшилось в последние 20-30 лет [17, 35]. Сегодня лечение ран любой этиологии и локализации проводится по единым стандартным принципам, сформулированным в ходе длительной клинической и научной работы в области хирургии. В 2002 году командой из 10 специалистов по лечению ран эти принципы были сведены в концепцию TIME. Что означает этот акроним?

T – Tissue management (очищение раны);

I – Inflammation and Infection control (контроль воспаления и инфекции);

M – Moisture balance (баланс увлажнения);

E – Epithelial Edge (краевая эпителиализация).

В 2018 году концепция дополнилась еще двумя позициями, ее название трансформировалось в «TIMERS»:

R – Regeneration and Repair of tissue (регенерация и восстановление тканей);

S – Social factors (социальные факторы) [13].

Известно, что с момента возникновения раны активируются механизмы естественной (природной) санации, реализуемые лейкоцитами, протеолитическими ферментами и матриксными металлопротеиназами (ММП), однако в хронических ранах этот процесс имеет патологический характер.

В связи с этим полноценная санация раневого ложа и окружающих рану тканей – это оптимальный путь к снижению локального давления, эффективному контролю над инфекцией, удалению нежизнеспособных тканей и неполноценных клеток и подготовке раны к росту грануляционной ткани, что является необходимым компонентом лечения хронических ран [34].

Санацией нельзя назвать промывание раны от экссудата или инородных тел, ревизию раны, резекцию костных тканей и ампутацию части стопы.

Качественная санация позволяет исправить сразу несколько клеточных и молекулярных аномалий, возвращая рану на начальную фазу заживления и потенцируя нормально протекающий во времени процесс заживления [16].

Существует несколько методов санации (острый/хирургический, механический, биологический, аутолитический, биохимический и осмотический), но не так много доказательств в поддержку выбора того или иного ее варианта.

В основном исследования сосредоточены на изучении эффективности хирургической обработки, поскольку это самый быстрый метод санации раны, который позволяет понять ее истинные размеры, обеспечивает дренирование экссудата и удаление мертвых тканей, позволяет взять ткани раны для бактериологического анализа и в целом способствует заживлению.

В то же время примерно у 50% пациентов с СДС имеется значимая ишемия нижней конечности, что является противопоказанием для хирургической или механической санации. Кроме наличия в ране ишемии, важно учитывать также степень

инфицирования, место расположения раны, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента.

В связи с этим существуют разнообразные методы санации, что помогает подобрать лечение СДС индивидуально, обеспечив безопасную и эффективную обработку раны [4].

КОЛЛАГЕНАЗЫ В САНАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Деградация коллагена важна на всех стадиях заживления. Действие протеолитических ферментов определяет ремоделирование восстановленной ткани.

Коллагеназы – это ферменты, разрушающие пептидные связи посредством гидролиза и превращающие нативный нерастворимый коллаген в растворимую форму. Истинные коллагеназы, в частности ММП раны, расщепляют тройную спираль коллагена в одной специфической точке, образуя крупные растворимые фрагменты, дальнейшее разрушение которых протекает относительно медленно. Очищенная клотридиальная коллагеназа расщепляет коллаген до пептидов. Сериновые протеазы, получаемые из желудочно-кишечного тракта рыб и беспозвоночных, расщепляют три полипептидные цепи тропоколлагена, а образующиеся пептиды далее гидролизуют до аминокислот [3, 36].

Нарушения регулируемого обмена коллагенов приводят к патологическим состояниям, таким как фиброз [20]. Баланс активности ферментов и их ингибиции необходим для нормального заживления ран и находится под строгим регуляторным контролем. Дисбаланс уровней этих ферментов является фактором хронизации ран.

Раны, инфицированные микробами, производящими эти коллаген-деградирующие ферменты, усугубляют дисбаланс, приводя к хроническим ранам. Поскольку активация ММП-2, опосредованная бактериальной биопленкой посредством микро-РНК, создает коллагенолитическую среду в ране, резко снижая соотношение коллаген I/коллаген III и нарушая биомеханические свойства восстановленной кожи, это может сделать восстановленную кожу уязвимой к рецидиву раны [32, 37].

В связи с этим биохимический метод очищения раны протеолитическими ферментами давно применяется и является одним из наиболее часто используемых в практике лечения хронических ран. Среди различных протеолитических ферментов, предназначенных для очищения ран, на сегодняшний день наиболее эффективными являются коллагенолитические ферменты (коллагеназы) [19].

В России в качестве источника коллагеназ используется гепатопанкреас ракообразных, поскольку это доступное, недорогое и нетоксичное сырье, являющееся отходом переработки промыслового камчатского краба [6, 7]. Гепатопанкреас ракообразных содержит целый ряд пищеварительных ферментов: коллагенолитические (сериновые, трипсиноподобные) протеазы, коллагеназы, фосфотазы, фосфодиэстеразы, эластазы, РНКазы, ДНКазы, которые расщепляют как нативный коллаген, так и другие белковые субстраты – казеин, желатин, фибриноген и сывороточный альбумин, что обеспечивает их высокую эффективность [3].

Имеются данные доклинических и клинических исследований, подтверждающие, что коллагеназы различного происхождения наряду с некролитической активностью способны оказывать противовоспалительное действие и ускорять процесс репарации [19].

Применение коллагеназ – это относительно безопасный, простой в использовании метод очищения ран, который может применяться во многих ранах, в том числе при нейроишемической форме СДС без хронической ишемии, угрожающей потерей конечности, и/или у пациентов с риском кровотечения при хирургической обработке.

К недостаткам применения коллагеназ можно отнести медленное развитие эффекта и раздражающее воздействие на окружающую рану кожу, а также мазевые формы препаратов.

Биологическая повязка Дигестол является отечественным раневым покрытием, состоящим из комплекса коллагенолитических протеаз (дигестаза из гепатопанкреаса камчатского краба) и природного биополимера коллагена.

В нескольких ранее проведенных клинических исследованиях оценки эффективности и безопасности повязки Дигестол у пациентов с ожоговыми, малыми гнойными ранами различной локализации и венозными язвами нижних конечностей показаны некролитическая и противовоспалительная активность, бактерицидное действие, атравматичность и безболезненность [2, 5].

Благодаря своему губчатому строению при аппликации на рану Дигестол хорошо впитывает раневой экссудат и под его воздействием превращается в гидрофильный гель, беспрепятственно заполняющий всю полость раны. Под влиянием экссудата и клеточных элементов тканей раны коллагеновый гель постепенно лизируется, освобождая дигестазу. Данный фермент обеспечивает очищение раны, а продукты коллагенолизиса, включаясь в процессы раневого метаболизма, стимулируют репаративную регенерацию. Сама повязка и образующийся из нее гель сорбируют экссудат и способствуют удалению продуктов некролиза. Усиленный противовоспалительный эффект повязки Дигестол также обусловлен действием коллагена, входящего в состав повязки, который ингибитирует ММП, поддерживающие протеолиз.

РОЛЬ КОЛЛАГЕНА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Отклонения в процессе заживления приводят к развитию хронических ран, из них ключевыми факторами хронизации являются застравление на фазе воспаления, повышенное разрушение компонентов ВКМ из-за повышенного уровня ММП и неправильная активация растворимых медиаторов процесса заживления ран [4]. Поскольку коллаген является важным регулятором нескольких из этих процессов, он используется в качестве вспомогательной терапии ран для стимуляции заживления, действуя как:

- 1) ловушка для активных ММП и других ферментов в ране, тем самым уменьшая воспаление и способствуя пролиферации;
- 2) субстрат, способствующий миграции ключевых клеточных компонентов в ране;
- 3) стимулятор проангиогенной и противовоспалительной среды.

В отечественной медицине материалы из коллагена давно и широко применяются благодаря исследованиям 1960-х, которые позволили разработать способ извлечения зрелого коллагена из дермы животных. Биосовместимость с тканями организма реципиента, химическая инертность материала, безопасность для тканей и организма в целом, отсутствие реакции воспаления, отторжения, некроза и апоптоза, а также простота применения – вот некоторые из причин, по которым биомате-

риалы на основе коллагена используются в лечении ран, в том числе хронических [10].

В состав отечественного препарата Дигестол входит негидролизованный коллаген – результат научных разработок, состоящий из нативной тройной спиральной белковой структуры. Технология принудительного растворения коллагена дермы позволила получать растворы коллагена с сохраненной природной молекулярной структурой тройной спирали. Такая субстанция коллагена стабильна, термически стойка, механически прочна и способна взаимодействовать с биомолекулами, а также привлекать макрофаги и моноциты. Показано, что применение повязки с негидролизованным коллагеном обеспечивает лучшую фиксацию и миграцию клеток, контролируемое высвобождение биологически активных веществ за счет ингибиции ММП создает условия для синтеза вновь образованных волокон и благоприятную среду для заживления раны, обеспечивая ускорение регенерации тканей и являясь своеобразной матрицей/каркасом для построения новых клеток и тканей [10].

В этом отношении гидролизованный коллаген, используемый в других препаратах, является менее активной субстанцией, не образует каркаса в ране и может способствовать бактериальному росту.

Клиническая эффективность коллагеновых повязок при лечении хронических ран подтверждена в многочисленных научных исследованиях. Статистический анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований в базах данных PubMed, EMBASE и Кокрановской библиотеки до января 2022 года с участием 961 пациента (из них 485 применяли коллагеновые повязки) показал, что применение коллагеновых повязок при лечении хронических ран ускоряет их заживление в 1,5 раза, а уменьшение площади раны в неделю происходит в 2,7 раза быстрее по сравнению со стандартной терапией, при этом показатели безопасности одинаковы в обеих группах [38].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В данную публикацию мы включили 3 клинических случая пациентов с хроническими ранами различной этиологии, которым проводилась терапия с использованием повязки Дигестол и Повязки коллагеновой ранозаживляющей для ферментативной очистки раны и стимуляции процессов заживления.

Основным критерием включения клинического случая в наблюдение являлось отсутствие заживления раны на фоне стандартной терапии более трех месяцев.

Клинический случай № 1

Пациентка К., 89 лет, с диагнозом: «Основное заболевание – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (58–60%) 2Б стадия, IV функциональный класс по NYHA. Двусторонний гидроторакс.

Фоновое заболевание – приобретенный порок сердца (критический аортальный стеноз с аортальной недостаточностью 1-й степени). Транслюминальная баллонная вальвулопластика (13.11.2023). Трансфеморальная имплантация клапана аорты (05.04.2024).

Осложнения: тромбоз подколенной артерии (ПКА), поверхностной бедренной артерии (ПБА), общей бедренной артерии (ОБА), наружной подвздошной артерии (НПА), общей подвздошной артерии (ОПА) справа (08.04.2024 г. – тромбэктомия из правых НПА, ОБА, ПБА, подколенной артерии,



Рис. 2. Описание клинического наблюдения № 1 [предоставлено авторами] / Description of clinical observation No. 1 [provided by the authors]



Рис. 3. Описание клинического наблюдения № 2 [предоставлено авторами] / Description of clinical observation No. 1 [provided by the authors]

глубокой бедренной артерии, протезирование правой ОБА, бедренно-бедренное шунтирование от левой ОБА к протезу правой ОБА 8-мм дакроновым эксплантом). Декубитальная язва пятончной области правой стопы 2-й степени. Анемия легкой степени тяжести. Сопутствующие заболевания: бронхиальная астма, смешанная форма среднетяжелого персистирующего течения, обострение. ДН 0. Недостаточность кардии. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Поверхностный гастрит. Миомы матки. Инфекция мочевыводящих путей (вызванная кишечной палочкой – *Escherichia coli*).

Status localis: на наружной боковой поверхности правой стопы в пятончной области наблюдается декубитальная язва размером 4,5 × 3 см, дно содержит некротизированные ткани, вялые грануляции, наложения фибрина, плотно спаянны

с дном, экссудат серозно-геморрагического характера, скучный, края ровные, округлые, с гиперкератозом, гиперемия кожи, окружающей язву, отека нет, боль при хирургической обработке раны низкой интенсивности (рис. 2).

В течение 7,5 месяца проводилось стандартное лечение декубитальной язвы правой стопы, включавшее разгрузку зоны поражения при ходьбе и в покое с помощью разгрузочных приспособлений, местное применение мазей и гелей с повидон-йодом, антибактериальных препаратов, местных антисептиков без положительной динамики, то есть без заживления (рис. 2).

Учитывая клиническую картину и анамнез, язва расценена как хроническая рана и назначена поэтапная терапия повязками Дигестол и коллагеновой ранозаживляющей. На фоне



Рис. 4. Описание клинического наблюдения № 3 [предоставлено авторами] / Description of clinical observation No. 3 [provided by the authors]

выбранной терапии произошло заживление язвы на правой стопе в течение трех месяцев.

Клинический случай № 2

Пациентка В., 83 лет, с диагнозом: «Основное заболевание: атеросклероз артерий нижних конечностей. Рентген-эндоваскулярное вмешательство (26.02.2025): карбоксиангиография артерий нижних конечностей. Справа и слева – проводниковая реканализация, катетерная тромбэктомия Rotarex, баллонная ангиопластика ПБА, ПкА, артерий голени и стопы с имплантацией стентов.

Осложнения: хроническая артериальная недостаточность справа и слева (WIFI справа после реваскуляризации 2-0-1, WIFI слева после реваскуляризации 2-0-1). Ампутация 1-го, 2-го, 4-го пальцев левой стопы (01.02.2025). СДС нейроишемической формы. Инфицированные раны левой стопы 4-й ст. (Wagner).

Сопутствующие заболевания: СД 2-го типа. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 3-й стадии, контролируемая, риск 4. Нарушение ритма сердца – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вне пароксизма. Хроническая сердечная недостаточность 1-й степени, с сохранной фракцией выброса (60%). Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга 2-й ст. Дисциркуляторная энцефалопатия. Состояние после перенесенного нарушения мозгового кровообращения (2024 г.). Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Справа – стеноз общей сонной артерии (20%), каротидного синуса (45%), внутренней сонной артерии – 30%, слева – стеноз общей сонной артерии 40%, каротидного синуса – 30%. Хроническая болезнь почек С4 (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) = 21 мл/мин/1,73 м²). Хроническая анемия легкой степени. Дефицит железа».

Status localis: на левой стопе послеоперационные раны после ампутаций 1-го, 2-го, 4-го пальцев размером от 0,5 × 1,5 см до 2 × 2 × 0,5 см, дно содержит некротизированные ткани, фибрин, экссудат серозно-геморрагического характера обильный

по количеству, края ровные, округлые с гиперкератозом, гиперемия кожи, окружающей язву, отека нет, боль при хирургической обработке раны низкой интенсивности (рис. 3).

В течение трех месяцев проводилось стандартное лечение послеоперационных ран левой стопы и раны в пятонной области правой стопы, включающее разгрузку зоны поражения при ходьбе и в покое с помощью разгрузочных приспособлений, местное применение мазей с повидон-йодом и антибактериальными препаратами, местными антисептиками без положительной динамики (отсутствие заживления) (рис. 3).

Учитывая клиническую картину и анамнез, язва расценена как хроническая рана и назначена поэтапная терапия повязками Дигестол и коллагеновой ранозаживляющей. На фоне выбранной терапии произошло заживление язвы на правой стопе в течение двух месяцев.

Клинический случай № 3

Пациент Т., 47 лет, с диагнозом: «Основное заболевание: атеросклероз артерий нижних конечностей. Рентген-эндоваскулярное вмешательство (30.07.2024): проводниковая реканализация, баллонная ангиопластика ПБА, ПкА, артерий голени и стопы справа с имплантацией стентов в ПБА, переднюю большеберцовую артерию и тазобедренный сустав.

Осложнения: хроническая артериальная недостаточность 4-й степени справа (WIFI справа после реваскуляризации 2-0-1). СДС нейроишемической формы. Хроническая рана пятонной области правой стопы 2-й степени (Wagner).

Сопутствующие заболевания: СД 2-го типа. ИБС. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Многососудистое поражение. Окклюзия огибающей артерии, правой коронарной артерии, стеноз передней нисходящей артерии до 75%. Гипертоническая болезнь 3-й стадии, контролируемая, риск 4. Недостаточность кровообращения 2а по Стражеско – Василенко. Хроническая венозная недостаточность, состояние после оперативного лечения (2023). Хронический бронхит курильщика. Подагра. Хроническая болезнь почек С2 (СКФ = 69 мл/мин/1,73 м²)».

Status localis: на внутренней боковой поверхности правой стопы в пятонной области рана размерами 2 × 1,5 × 0,2 см, дно содержит фибрин, грануляции, экссудат серозного характера умеренный по количеству, края ровные, округлые с гиперкератозом, умеренно выраженная гиперемия кожи, окружающей язву < 2 см, отека нет, боль при хирургической обработке раны низкой интенсивности (рис. 4).

В течение трех месяцев проводилось стандартное лечение раны в пятонной области правой стопы, включающее в себя разгрузку зоны поражения при ходьбе и в покое с помощью разгрузочных приспособлений, местное применение мазей с повидон-йодом и антибактериальными препаратами, местными антисептиками – без положительной динамики (отсутствие заживления) (рис. 4).

Учитывая клиническую картину и анамнез, язва расцелена как хроническая рана и назначена поэтапная терапия повязками Дигестол и коллагеновой ранозаживляющей. На фоне выбранной терапии заживление язвы на правой стопе произошло в течение трех месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Непрерывное использование новейших знаний, результатов клинических наблюдений и масштабных научных исследований с анализом эффективности и безопасности у каждого пациента индивидуально позволяет современному врачу существенно продвинуться в своем профессионализме и помочь максимальному числу пациентов.

На наш взгляд, эффективное лечение хронических ран прежде всего основывается на точной диагностике причин замедления процесса заживления и их своевременном устранении с помощью современных высокоеффективных методов и технологий.

В то же время оптимальная местная терапия хронических ран должна выполняться по принципам концепции TIMERS, где этапы «очищай» (T – Tissue management, I – Inflammation and Infection control) и «замещай» (M – Moisture balance, E – Epithelial Edge, R – Regeneration and Repair of tissue) со значимым успехом, по нашему мнению, могут быть реализованы с помощью современных препаратов природного биологического происхождения с негидролизованным коллагеном и коллагеназами. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Margolis D. J., Hoffstad O., Nafash J., et al. Location, location, location: geographic clustering of lower-extremity amputation among Medicare beneficiaries with diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34 (11): 2363-2367.
2. Margolis D. J., Jeffcoate W. Epidemiology of foot ulceration and amputation: can global variation be explained? *Med Clin North Am.* 2013; 97 (5): 791-805.
3. Fletcher J. Measuring the prevalence and incidence of chronic wounds. *Prof Nurse.* 2003; 18 (7): 384-388.
4. Falanga V., Isseroff R. R., Soulka A. M., et al. Chronic wounds primer. *Nat Rev Dis Primers.* 2022; 8 (1): 50.
5. Big changes coming to the wound care market; 2014, Available at: <http://seekingalpha.com/article/1757332-big-changes-coming-to-the-wound-care-market-in-2014>.
6. Diaz-Herrera M. A., Martinez-Riera J. R., Verdu-Soriano J., et al. Multicentre Study of Chronic Wounds Point Prevalence in Primary Health Care in the Southern Metropolitan Area of Barcelona. *J Clin Med.* 2021; 10 (4).
7. Homs-Romero E., Romero-Collado A., Verdu J., Blanch J., Rascon-Hernan C., Marti-Lluch R. Validity of Chronic Venous Disease Diagnoses and Epidemiology Using Validated Electronic Health Records From Primary Care: A Real-World Data Analysis. *J Nurs Scholarsh.* 2021; 53 (3): 296-305.
8. Malay D. S., Margolis D. J., Hoffstad O. J., Bellamy S. The incidence and risks of failure to heal after lower extremity amputation for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcer. *J Foot Ankle Surg.* 2006; 45 (6): 366-374.
9. Walsh J. W., Hoffstad O. J., Sullivan M. O., Margolis D. J. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med.* 2016; 33 (11): 1493-1498.
10. Hoffstad O., Mira N., Walsh J., Margolis D. J. Diabetes, lower-extremity amputation, and death. *Diabetes Care.* 2015; 38 (10): 1852-1857.
11. Margolis D. J., Jeffcoate W. Epidemiology of foot ulceration and amputation: can global variation be explained? *Med Clin North Am.* 2013; 97 (5): 791-805.
12. Heyer K., Herberger K., Protz K., Glaeske G., Augustin M. Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. *Wound Repair Regen.* 2016; 24 (2): 434-442.
13. Guest J. F., Ayoub N., McIlwraith T., Uchegbu I., et al. Health economic burden that different wound types impose on the UK's National Health Service. *Int. Wound J.* 2017; 14: 322-333.
14. Greeley P. W. Plastic surgical closure of chronic open wounds of the leg. *Ind Med Surg.* 1953; 22: 22-23.
15. Carleson R., Garsten P. Wound therapy with septofyllin, with special consideration of its effect on chronic leg ulcers. *Nord Med.* 1952; 47: 412-416.
16. Kyaw B. M., Järbrink K., Martinengo L., Car J., Harding K., Schmidtchen A. Need for Improved Definition of "Chronic Wounds" in Clinical Studies, In *Acta Dermato-Venereologica.* 98 (1): 157-158.
17. Длительно не заживающие раны и язвы (патогенез, клиника, лечение). Толстых П. И., Тамразова О. Б., Павленко В. В., Кулешов И. Ю., Толстых М. П. М.: Дипак, 2009. 168 с. Long-term non-healing wounds and ulcers (pathogenesis, clinical presentation, treatment). Tolstykh P. I., Tamrazova O. B., Pavlenko V. V., Kuleshov I. Yu., Tolstykh M. P. Moscow: Dipak, 2009. 168 p. (In Russ.)
18. Трофические язвы стопы и голени. В. Я. Васютков, Н. В. Проценко. М.: Медицина, 1993. 159 с. Trophic ulcers of the foot and lower leg. V. Ya. Vasyutkov, N. V. Protsenko. Moscow: Medicine, 1993. 159 p. (In Russ.)
19. Mathew-Steiner S. S., Roy S., Sen C. K. Collagen in Wound Healing. *Bioengineering.* 2021; 8: 63.
20. Раны. Диагностика и лечение: атлас-справочник. Роуз Л. Хэмм; пер. с англ. под ред. В. А. Митиша, Ю. С. Пасхаловой. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2021. 536 с. Text and atlas of wound diagnosis and treatment. Rose L. Hamm; translated from English, edited by V. A. Mitish, Yu. S. Paskhalova. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 536 p. (In Russ.)
21. Liu X., Zheng C., Luo X., Wang X., Jiang H. Recent advances of collagen-based biomaterials: Multi-hierarchical structure, modification and biomedical applications. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2019; 99: 1509-1522.
22. Marcos-Garcés V., Molina Aguilar P., Bea Serrano C., et al. Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing – A morphometric and comparative study. *J. Anat.* 2014; 225: 98-108.
23. Ahmed T., Nash A., Clark K. E., et al. Combining nano-physical and computational investigations to understand the nature of "aging" in dermal collagen. *Int. J. Nanomed.* 2017; 12: 3303-3314.

24. Popescu V., Cauni V., Petrucescu M. S., et al. Chronic Wound Management: From Gauze to Homologous Cellular Matrix. *Biomedicines*. 2023; 11: 2457.
25. Bishop A. Wound assessment and dressing selection: an overview. *British journal of nursing*. 2021; 30 (5): S12-S20.
26. McCallon S. K., Weir D., Lantis J. C., II Optimizing wound bed preparation with collagenase enzymatic debridement. *The Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*. 2014; 6 (1-2): 14-23. DOI: 10.1016/j.jccw.2015.08.003.
27. Edmonds M., Foster A. The ulcerated foot. *Managing the Diabetic Foot*. London: Blakewell Science. 2000. Stage 3; pp. 45-76.
28. Максимова Н. В., Ковылов А. О. Биологические повязки на основе коллагена в лечении хронических ран при синдроме диабетической стопы. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2022; (12): 109-116. *Maksimova N. V., Kovylo A. O. Collagen-based biological dressings in the treatment of chronic wounds in diabetic foot syndrome. Surgery. Khirurgiia. Zhurnal im. N. I. Pirogova*. 2022; (12): 109-116. (In Russ.)
29. Майорова А. В., Сысюев Б. Б., Иванкова Ю. О., Ханалиева И. А. Коллагеназы в медицинской практике: современные средства на основе коллагеназы и перспективы их совершенствования. *Фармация и фармакология*. 2019; 7 (5): 260-270. *Mayorova A. V., Sysuev B. B., Ivankova Yu. O., Khanalieva I. A. Collagenases in medical practice: modern collagenase-based products and prospects for their improvement. Farmatsiya i farmakologiya*. 2019; 7 (5): 260-270. (In Russ.)
30. Riley K. N., Herman I. M. Collagenase and the Healing of Chronic Wounds. *J Burns Wounds*. 2005; 4: e8.
31. Govindaraju P., Todd L., Shetye S., et al. CD44-dependent inflammation, fibrogenesis, and collagenolysis regulates extracellular matrix remodeling and tensile strength during cutaneous wound healing. *Matrix Biol*. 2019; 75-76: 314-330.
32. Roy S., Santra S., Das A., et al. Staphylococcus aureus Biofilm Infection Compromises Wound Healing by Causing Deficiencies in Granulation Tissue Collagen. *Ann. Surg.* 2020; 271: 1174-1185.
33. Glyantsev S. P., Vishnevsky A. V., Adamyan A. A., Vishnevsky A. V., Sakharov I. Yu. Crab collagenase in wound debridement. *Journal of Wound Care*. Vol. 6, No. 1.
34. Патент 2280076 РФ C12N9/48 C12N9/64 Ферментный препарат из гепатопанкреаса промысловых видов крабов и способ его получения: на изобретение. Артиков А. А., Мензорова Н. И., Козловская Э. П., Кофанова Н. Н., Козловский А. С., Рассказов В. А. (РФ) № 2004135771/13, заявл. 06.12.04.; опубл. 20.07.2006. Patent 2280076 RF C12N9/48 C12N9/64 Enzyme preparation from the hepatopancreas of commercial crab species and method for its production: invention. Artyukov A. A., Menzorova N. I., Kozlovskaya E. P., Kofanova N. N., Kozlovsky A. S., Rasskazov V. A. (RF) No. 2004135771/13, filed 06.12.04; published 20.07.2006. (In Russ.)
35. Патент РФ 2074709 A61K 9/06 Состав для лечения гнойно-трофических язв и пролежней. Исаев В. А., Лютова Л. В., Карабасова М. А., Руденская Г. Н., Купенко О. Г., Степанов В. М. № 925054708, заявл. 10.07.1992, опубл. 10.03.1997. Russian Federation Patent 2074709 A61K 9/06 Composition for treating purulent-trophic ulcers and bedsores. Isaev V. A., Lyutova L. V., Karabasova M. A., Rudenskaya G. N., Kupenko O. G., Stepanov V. M. No. 925054708, filed on July 10, 1992, published on March 10, 1997. (In Russ.)
36. Каштанов А. Д., Васильев Ю. Л., Кузин А. Н., Чиликов В. В. Опыт использования метода бесконтактной термометрии в оценке эффективности лечения малых неглубоких ран с нарушением трофики повязкой биологической «Дигестол». Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). 2019; 3 (4): 21-27. *Kashtanov A. D., Vasilyev Yu. L., Kuzin A. N., Chilikov V. V. Experience in using the non-contact thermometry method to evaluate the effectiveness of treating small shallow wounds with trophic disorders using the biological bandage* (Pirogovskiy nauchnyy zhurnal). 2019; 3 (4): 21-27. (In Russ.)
- “Digestol”. Operative Surgery and Clinical Anatomy (Pirogov Scientific Journal). 2019; 3 (4): 21-27. (In Russ.)
37. Отчет об использовании биологической повязки «Дигестол» в комплексном лечении детей с термической травмой в детском областном ожоговом центре на базе Люберцкой детской городской больницы. Report on the use of the Digestol biological dressing in the comprehensive treatment of children with thermal injuries at the regional children's burn center based at the Lyubertsy Children's City Hospital. (In Russ.)
38. Файзуллин А. Л., Шехтер А. Б., Истратов Л. П., Истратова Е. В., Руденко Т. Г., Гуллер А. Е., Абоянц Р. К., Тимашев П. С., Бутнару Д. В. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха. Сеченовский вестник. 2020; 11 (1): 59-70. *Faizullin A. L., Shekhter A. B., Istratov L. P., Istratova E. V., Rudenko T. G., Guler A. E., Aboyants R. K., Timashev P. S., Butnaru D. V. Bioabsorbable collagen materials in surgery: 50 years of success. Sechenovskii vestnik*. 2020; 11 (1): 59-70 (In Russ.)

Сведения об авторах:

Максимова Надежда Викторовна, к.м.н., эндокринолог, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, Институт непрерывного образования и профессионального развития, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; доцент кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1A; maximova.nadezhda@gmail.com

Ковылов Алексей Олегович, хирург, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119034, Москва, ул. Пречистенка, 37; хирург, клиника «K+31», акционерное общество «K+31», Россия, 119415, Москва, ул. Лобачевского, 42, строение 4; хирург, клиника «Трит», общество с ограниченной ответственностью «Центр Здоровья»; Россия, 115477, Москва, ул. Кантемировская 53, корп. 1; akovylov@yandex.ru

Information about the authors:

Nadezhda V. Maksimova, Cand. of Sci. (Med.), Endocrinologist, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Institute of Continuing Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia; Associate Professor of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine with a course in Clinical Psychology and Pedagogy, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation; 19 bld 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; maximova.nadezhda@gmail.com

Alexey O. Kovyllov, surgeon, State Budgetary Healthcare Institution Endocrinological Dispensary of the Moscow City Health Department; 37 Prechistenka str., Moscow, 119034, Russia; surgeon, K+31 Clinic, K+31 Joint Stock Company; 42 bld 4 Lobachevsky str., Moscow, 119415, Russia; surgeon, clinic Trit, Tsentr Zdorovya Limited Liability Company; 53 bld 1 Kantemirovskaya str., Moscow, 115477, Russia; akovylov@yandex.ru

Поступила/Received 08.09.2025

Поступила после рецензирования/Revised 06.10.2025

Принята в печать/Accepted 10.10.2025