

Сучасні підходи до хірургічного лікування ускладнених ран з урахуванням інноваційних технологій та європейського досвіду (Огляд літератури)

Д. С. Гомола, Г. П. Козинець

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Ускладнені рани є серйозною проблемою сучасної медицини, оскільки характеризуються тривалим перебігом, стійким запаленням, високим ризиком інфікування та значними труднощами в лікуванні. Вони найчастіше виникають у пацієнтів із цукровим діабетом, судинними патологіями, пролежнями та іншими хронічними захворюваннями, що ускладнює їх загоєння й підвищує ризик розвитку тяжких ускладнень, включно з ампутацією. Традиційні методи лікування, зокрема медикаментозна терапія, перев'язки та хірургічні втручання, не завжди є достатньо ефективними, що зумовлює необхідність упровадження інноваційних стратегій.

Останні дослідження вказують на перспективність застосування клітинних технологій, зокрема мезенхімальних стромальних клітин, які сприяють регенерації тканин, стимулюють ангиогенез і модулюють запальний процес. Біоінженерні шкірні замінники показують високу ефективність у прискоренні закриття ранових дефектів і покращенні процесу загоєння. Плазма, збагачена тромбоцитами, завдяки високому вмісту факторів росту, сприяє проліферації клітин і ремоделюванню тканин, що робить її важливим компонентом сучасної терапії.

Європейський досвід лікування ускладнених ран підтверджує ефективність мультидисциплінарного підходу, який передбачає тісну співпрацю хірургів, ендокринологів, фізіотерапевтів і спеціалістів із догляду за ранами. Це дає змогу своєчасно виявляти ускладнення, контролювати інфекційні процеси та оптимізувати лікувальні стратегії. Важливим компонентом сучасного лікування є цифрові технології, зокрема телемедицина та штучний інтелект, що забезпечують персоналізований моніторинг процесу загоєння ран.

Попри значний прогрес у лікуванні ускладнених ран, їхнє широке впровадження залишається обмеженим через високу вартість інноваційних технологій та необхідність спеціалізованого навчання медичних працівників. Подальший розвиток цієї галузі включає адаптацію європейських протоколів, розширення доступу до біоінженерних матеріалів, вдосконалення регенеративних технологій та покращення стратегій комплексного догляду за пацієнтами.

Ключові слова: ускладнені рани, клітинна терапія, мезенхімальні стромальні клітини, біоінженерні шкірні покриття, європейський досвід, регенеративна медицина.

Modern approaches to the surgical treatment of complicated wounds considering innovative technologies and European experience (Literature review)

D. S. Homola, G. P. Kozynets

Complicated wounds remain a significant challenge in modern medicine due to their prolonged course, persistent inflammation, high risk of infection, and difficulties in treatment. They most commonly occur in patients with diabetes mellitus, vascular pathologies, pressure ulcers, and other chronic diseases, which complicates healing and increases the risk of severe complications, including amputation. Traditional treatment methods, such as medication therapy, wound dressings, and surgical interventions, are not always sufficiently effective, necessitating the implementation of innovative strategies.

Recent studies highlight the potential of cellular therapies, particularly mesenchymal stromal cells, which promote tissue regeneration, stimulate angiogenesis, and modulate inflammatory processes. Bioengineered skin substitutes have demonstrated high efficacy in accelerating wound closure and improving healing outcomes. Platelet-rich plasma with its high concentration of growth factors, enhances cell proliferation and tissue remodeling, making it an important component of modern therapy.

The European experience in the treatment of complicated wounds confirms the effectiveness of a multidisciplinary approach, involving close collaboration between surgeons, endocrinologists, physiotherapists, and wound care specialists. This approach enables timely detection of complications, effective infection control, and optimized treatment strategies. A crucial element of modern wound management is the integration of digital technologies, including telemedicine and artificial intelligence, which provide personalized monitoring of the healing process.

Despite significant advancements in the treatment of complicated wounds, the widespread adoption of innovative technologies remains limited due to high costs and the necessity for specialized medical training. The further development of this field involves adapting European treatment protocols, expanding access to bioengineered materials, improving regenerative technologies, and enhancing comprehensive patient care strategies.

Keywords: complicated wounds, cell therapy, mesenchymal stromal cells, bioengineered skin substitutes, European experience, regenerative medicine.

Ускладнені рани залишаються однією з найактуальніших і найсерйозніших проблем сучасної хірургії та охорони здоров'я, яка вимагає комплексного та мультидисциплінарного підходу до лікування. Основною особливістю цих ускладнених станів є порушення регенерації тканин, що призводить до тривалого загоєння, хронічного запалення, високого ризику інфікування та розвитку некротичних змін. Такі патологічні процеси не лише погіршують перебіг захворювання, а й значно підвищують імовірність ампутацій, сепсису та летальних наслідків [26].

Хірурги, травматологи, комбустіологи та пластичні хірурги активно впроваджують інноваційні методи лікування ускладнених ран, зокрема клітинні технології, біоінженерні матеріали, мезенхімальні стромальні клітини (МСК) та модифіковані шкірні клапти [13, 22]. Однак, попри значний технологічний прогрес, проблема залишається актуальною через складний патогенез, різноманітність клінічних проявів та обмежений доступ до передових методів лікування [19].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я [34], поширеність ускладнених ран серед загального населення становить 1–2%, а серед літніх людей – до 5–6%. В Україні кількість таких пацієнтів постійно зростає, особливо серед осіб із цукровим діабетом, судинними патологіями та пролежнями [3, 26]. Ускладнені рани суттєво знижують якість життя пацієнтів, викликаючи інтенсивний біль, обмеження рухливості, порушення сну, емоційний стрес і соціальну ізоляцію [20]. Додатковим ускладненням є високий ризик інфекційних процесів, які можуть призводити до остеомієліту, гангрені та ампутацій [21].

Лікування ускладнених ран є тривалим і фінансово затратним процесом. За даними Європейської асоціації з лікування ран [12], щорічні витрати на терапію таких пацієнтів у країнах ЄС сягають 6–7 млрд євро, що становить 3–4% бюджету охорони здоров'я. Основні витрати пов'язані з госпіталізацією, хірургічними втручаннями, медикаментозною терапією, спеціалізованим доглядом і соціальними виплатами [8, 14]. Крім того, лікування ускладнених ран є тривалим і потребує значних фінансових витрат; на лікування таких пацієнтів у США щорічно витрачається близько 25 млрд доларів. У країнах Європи витрати на лікування пацієнтів із хронічними ранами становлять 2–4% від загального бюджету систем охорони здоров'я, а на лікування одного хворого з виразкою гомілки – 6,5 тис. євро, виразкою стопи – 10 тис. євро на рік [39].

В Україні, попри відсутність точної статистики, лікування одного пацієнта з ускладненою раною може коштувати від 50 000 до 200 000 грн на рік, що створює значні фінансові бар'єри для ефективної терапії [6]. У профільних клініках протягом 6 міс. вдається досягнути загоєння у 70% пацієнтів із хронічними виразками, у загальних стаціонарах – у 45% хворих; протягом 12 міс. у 69% пацієнтів виникає рецидив. Щорічно витрати на лікування ускладнених ран зростають, що зумовлено збільшенням тривалості життя, кількості пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом, динамічним способом життя [39].

Інтеграція передових технологій у лікування ускладнених ран є вкрай важливою. Сучасні підходи, зокрема 3D-друковані каркаси та «розумні» пов'язки, здатні контролювати параметри ранового середовища (вологість, рівень рН) у режимі реального часу [37], що сприяє персоналізованому лікуванню. Висока вартість лікування та значний вплив ускладнених ран на якість життя пацієнтів наголошують на необхідності масштабного упровадження цих інновацій у клінічну практику [38]. Поєднання технологічного прогресу та пацієнтоорієнтованого підходу дасть змогу зменшити довгострокові наслідки ускладнених ран, покращити результати лікування та знизити економічний тягар на систему охорони здоров'я [39].

Окремої уваги заслуговує розвиток біологічних інновацій, зокрема тканинно-інженерних шкірних замінників і терапії на основі факторів росту [17]. Вони не лише імітують природні властивості шкіри, а й сприяють її регенерації завдяки біосумісним матеріалам, які активують клітинну активність у зоні рани [42]. Новітні методи, як-от генотерапія, відкривають можливості для індивідуалізованого лікування, усуваючи ключові фактори, що перешкоджають загоєнню [30].

Успішне упровадження цих досягнень може змінити підхід до лікування ускладнених ран: замість реактивних методів, що спрямовані на боротьбу з наслідками, медицина зможе перейти до проактивного управління, яке надає пріоритет профілактиці та ранньому втручанням [23]. Інтеграція таких інновацій у клінічну практику дозволить не лише покращити результати терапії, а й значно зменшити навантаження, яке ускладнені рани створюють як для окремих пацієнтів, так і для системи охорони здоров'я загалом [41].

1. Патогенез і фактори, що перешкоджають загоєнню ускладнених ран

Ускладнені рани є тяжким медичним станом, що розвивається внаслідок порушення природних механізмів регенерації та супроводжується тривалим запаленням, інфекційними ускладненнями й суттєвою затримкою загоєння. На відміну від гострих ран, які проходять через стандартні фази гемостазу, запалення, проліферації та ремоделювання тканин, ускладнені рани характеризуються персистенцією запального процесу, порушенням ангиогенезу та недостатнім синтезом позаклітинного матриксу [11, 26]. Ключовими факторами, що сприяють порушенню процесу загоєння, є розлади мікроциркуляції, гіпоксія, дисбаланс прозапальних та антирегенеративних медіаторів, оксидативний стрес і мікробне забруднення ранового середовища [5, 18].

Розвиток ускладнених ран може бути обумовлений різними етіологічними факторами, серед яких найважливішу роль відіграють судинні порушення, нейропатії, тиск на тканини та інфекційні ускладнення [3, 21]. Артеріальна недостатність є однією з головних причин утворення ускладнених виразок, особливо в пацієнтів із периферійною артеріальною хворобою, атеросклерозом і цукровим діабетом. Оклюзія або стеноз судин спричиняє ішемію та гіпоксію тканин, що значно знижує їхню здатність до регенерації [5].

Діабетичні виразки є окремою категорією ускладнених ран, що характеризуються поєднанням нейропатії, мікроангіопатії та імунної дисфункції [3, 7]. Утрата больової чутливості внаслідок периферійної нейропатії сприяє утворенню мікротравм, які залишаються непоміченими та прогресують у глибокі рани [19]. Armstrong et al. (2017) зазначають, що в пацієнтів із діабетичними виразками спостерігається значне зниження експресії факторів росту, як-от ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) та тромбоцитарний фактор росту (PDGF), що пригнічує ангіогенез і проліферацію фібробластів [3, 13].

Ускладнена венозна недостатність є ще одним значущим фактором розвитку трофічних виразок, які переважно уражають нижні кінцівки [14]. Венозний застої призводять до підвищення венозного тиску, набряку тканин, гіпоксії та відкладення фібрину, що обмежує дифузію кисню до клітин [20].

Пролежні є особливою категорією ускладнених ран, які виникають унаслідок тривалого механічного тиску на тканини. Найчастіше вони зустрічаються у пацієнтів з обмеженою рухливістю, які не можуть змінювати положення тіла, що призводить до локальної ішемії, некрозу та вторинного інфікування [6, 14].

Інфекційні ураження ускладнених ран є критичним фактором, що перешкоджає нормальному загоєнню [9, 16]. Біоплівки, які формуються на поверхні рани, створюють захисний бар'єр для бактерій та значно ускладнюють лікування, оскільки мікроорганізми в біоплівках мають високу резистентність до антибіотиків та антисептиків [16, 36]. Найпоширенішими патогенами є *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterococcus spp.* [9, 37].

Основними механізмами, які гальмують загоєння ускладнених ран, є гіпоксія, тривале запалення, оксидативний стрес, дефіцит ростових факторів і мікробне забруднення ранового середовища [5, 11, 18, 22].

Гіпоксія є одним із ключових факторів, що ускладнює репаративні процеси, оскільки зниження рівня кисню пригнічує проліферацію фібробластів, синтез колагену та ангіогенез [5, 22].

Запалення є ще одним важливим патогенетичним механізмом, який перешкоджає загоєнню ран [11, 24, 39]. У нормі запальна реакція є тимчасовим процесом, що сприяє очищенню рани від патогенів і некротичних тканин. Проте при ускладнених ранах запальний процес стає персистентним, що призводить до пошкодження здорових тканин і руйнування позаклітинного матриксу [39]. Надмірна експресія прозапальних цитокінів, як-от фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), інтерлейкіну (IL) 1 β та IL-6, стимулює апоптоз клітин, знижує активність фібробластів і порушує процес епітелізації [24].

Оксидативний стрес є ще одним фактором, що погіршує загоєння ускладнених ран. Підвищена продукція активних форм кисню призводить до пошкодження клітинних мембран, білків і дезоксирибонуклеїнової кислоти, яка порушує нормальні клітинні процеси [18, 26]. Крім того, активні форми кисню сприяють персистенції запалення, активуючи транскрипційний фактор (NF- κ B), що стимулює продукцію прозапальних цитокінів [11, 18].

Фактори росту, як-от VEGF, PDGF і трансформівний фактор росту бета (TGF- β), відіграють важливу роль у процесі загоєння ускладнених ран [13, 19, 25]. Нормальний процес загоєння включає активну участь факторів росту, які стимулюють ангіогенез, проліферацію фібробластів і ремоделювання тканин. Однак в ускладнених ранах їхній рівень значно знижений, що уповільнює процеси регенерації [19, 25].

Формування біоплівок є ще одним ключовим патогенетичним механізмом, що утруднює терапію ускладнених ран [16, 37]. Біоплівки містять бактеріальні колонії, які захищені екстрацелюлярним матриксом, що робить їх резистентними до антибіотиків та імунної відповіді організму [16, 37, 41].

Таким чином, розуміння патогенетичних механізмів ускладнених ран є ключовим для розробки ефективних терапевтичних стратегій, спрямованих на покращення мікроциркуляції, стимуляцію репаративних процесів і боротьбу з тривалим запаленням [5, 18, 26, 39]. Інноваційні методи лікування, що включають застосування регенеративної медицини, клітинної терапії та біоінженерних матеріалів, відкривають нові перспективи для покращення результатів лікування таких пацієнтів.

2. Фактори, що утруднюють загоєння ускладнених ран

Загоєння ускладнених ран є складним біологічним процесом, що регулюється взаємодією численних молекулярних і фізіологічних факторів. У той час як гострі рани зазвичай проходять стандартні етапи репарації (запалення, проліферація, ремоделювання), ускладнені залишаються у фазі персистентного запалення, що перешкоджає нормальному відновленню тканин [11, 26]. Більшість дослідників погоджуються, що серед основних перешкод до ефективного загоєння є гіпоксія, дефіцит ростових факторів, тривале запалення та метаболічні порушення [11, 24, 39].

2.1. Гіпоксія: бар'єр для регенерації чи стимул ангіогенезу

Дефіцит кисню є ключовим обмежувальним фактором у загоєнні ран, оскільки він порушує проліферацію клітин, ангіогенез і синтез позаклітинного матриксу [5, 22]. Як зазначають desJardins-Park et al. (2018), нормальний механізм оксигенації тканин забезпечує метаболічні потреби клітин, проте при ішемії або венозному застої його надходження значно зменшується [18]. Це призводить до активації анаеробного гліколізу, накопичення лактату та зміни кислотно-основного стану, що додатково перешкоджає репаративним процесам [18].

З іншого боку, дослідження Power et al. (2022), Auavoo et al. (2021) показують, що гіпоксія може бути тригером ангіогенезу через активацію фактора, індукованого гіпоксією (HIF-1 α) та VEGF [5, 22]. Однак в ускладнених ранах цей механізм часто є порушеним через оксидативний стрес і високу активність протеаз, які руйнують фактори росту [18, 26].

2.2. Дефіцит ростових факторів: наслідок тривалого запалення чи основна причина порушеного загоєння

Фактори росту, зокрема VEGF, PDGF та TGF- β , є ключовими регуляторами процесів ангіогенезу, проліферації клітин і синтезу колагену [13, 19, 25]. У нормаль-

них умовах вони виділяються макрофагами й фібро-бластами у відповідь на запалення та гіпоксію. Однак у ускладнених ранах рівень цих факторів часто знижений, що перешкоджає репаративним процесам [11, 26, 39].

Цікаво, що деякі дослідження вказують на можливість зовнішнього введення факторів росту як стратегії для покращення загоєння [19, 25]. Наприклад, Kirsner et al. (2012) виявили, що застосування VEGF-індукованих гелів може покращувати ангіогенез у моделях ускладнених ран [19].

2.3. Тривале запалення: невіддільний етап чи патологічний процес

Запалення є ключовою фазою загоєння, однак в ускладнених ранах воно набуває патологічного характеру через постійну активацію прозапальних цитокінів, як-от TNF- α , IL-1 β та IL-6 [24, 39]. Ці молекули не лише стимулюють міграцію нейтрофілних гранулоцитів, а й призводять до надмірної активності матричних метало-протеїназ, які руйнують позаклітинний матрикс і перешкоджають формуванню грануляційної тканини [39].

Водночас Eming et al. (2007, 2019) зазначають, що модуляція запального середовища може бути перспективною терапевтичною стратегією [11, 30]. Зокрема, використання біоінженерних перев'язувальних матеріалів з імуномодулювальними властивостями може сприяти зниженню рівня прозапальних цитокінів і створенню сприятливого середовища для репарації тканин [26, 39].

2.4. Метаболічні порушення: незалежний фактор чи частина патогенезу

Цукровий діабет та ожиріння є факторами, які значно погіршують процес загоєння ран [3, 21]. Хронічна гіперглікемія зумовлює ендотеліальну дисфункцію, порушує імунну відповідь і сприяє оксидативному стресу, що негативно впливає на проліферацію клітин та ангіогенез [19, 25]. Крім того, у пацієнтів з ожирінням підвищений рівень прозапальних адипокінів, як-от TNF- α та IL-6, що додатково підтримує запальний процес у рані [3, 21, 24].

Ці дані вказують на необхідність комплексного підходу до лікування ускладнених ран у пацієнтів із метаболічними порушеннями, що включає не лише локальну терапію, а й системний контроль рівня глюкози, корекцію ожиріння та нутритивну підтримку [3, 21, 24].

Ускладнені рани є наслідком комплексної взаємодії між порушеним метаболізмом, гіпоксією, дефіцитом ростових факторів і стійким запаленням [5, 18, 26, 39]. Хоча кожен із цих факторів розглядається як окремий бар'єр для загоєння, вони тісно взаємопов'язані, утворюючи порочне коло патологічних змін [5, 11, 26, 39].

Дискусія в науковій літературі триває щодо того, які саме механізми є первинними у розвитку ускладнених ран, а які є їхнім наслідком [11, 24, 39]. Більшість дослідників зійшлися на думці, що терапевтичні стратегії мають бути спрямовані не лише на локальне загоєння рани, а й на системну корекцію метаболічних і запальних порушень [3, 21, 24].

Використання інноваційних методів лікування, як-от регенеративної медицини, біоінженерних матеріалів та таргетної імунотерапії, може змінити підхід до лікування ускладнених ран у майбутньому [18, 26, 39]. Подальші дослідження в цій сфері мають бути спрямовані на

інтеграцію різних терапевтичних підходів і вивчення їхньої комбінованої ефективності, що відкриє нові перспективи для лікування ускладнених ран [5, 18, 26, 39].

3. Сучасні підходи до лікування ускладнених ран

Ускладнені рани залишаються однією з найактуальніших проблем сучасної медицини через їхню схильність до тривалого перебігу, високий ризик інфікування та обмежену ефективність традиційних методів лікування [26, 27, 38]. Дослідження в цій галузі свідчать, що комплексний підхід до терапії, який поєднує традиційні методи, технології лікування негативним тиском (Negative Pressure Wound Therapy – NPWT), регенеративну медицину та інноваційні біоінженерні матеріали, є ключем до покращення результатів лікування [14, 19, 25, 33].

Одним з основних напрямків традиційного лікування є консервативна терапія, що включає медикаментозну корекцію, контроль інфекційного процесу, раціональний догляд за раною та фізіотерапевтичні методи [9, 26, 32]. Дебридмент некротичних тканин є важливим етапом терапії, оскільки дає змогу зменшити бактеріальне навантаження, усунути нежиттєздатні тканини та стимулювати утворення грануляційної тканини [26, 29, 35]. За даними O'Meara et al. (2015), систематичний аналіз клінічних випадків продемонстрував, що своєчасний дебридмент сприяє швидшому загоєнню та покращує загальний прогноз [28, 35].

Однак навіть після очищення рана залишається вразливою до вторинного інфікування та часто потребує додаткових втручань [26, 29, 35]. Перев'язувальні матеріали, наприклад гідроколоїди, альгірати, гідрогелі та срібловмісні пов'язки, застосовуються для підтримання оптимального мікрооточення рани й профілактики бактеріальної контамінації [6, 9, 32, 40].

Останніми роками в лікуванні ускладнених ран спостерігається активне впровадження технологій NPWT, що є важливим доповненням до традиційних методів [19, 23, 30]. NPWT працює за принципом створення контрольованого вакуумного середовища, яке покращує мікроциркуляцію, знижує набряк та активує проліферативні процеси в рані [19, 23, 30]. Дослідження Gurtner et al. (2008) підтвердили, що NPWT сприяє прискореному очищенню рани, зменшенню обсягу ексудату та покращенню процесів ангіогенезу [27].

Крім того, у метааналізі Eming et al. (2007) було встановлено, що використання негативного тиску значно скорочує потребу в подальших хірургічних втручаннях, зменшує тривалість лікування та загальні витрати на терапію [30].

На тлі обмежень традиційних методів і технологій негативного тиску регенеративна медицина постає як один із найперспективніших напрямків у лікуванні ускладнених ран [13, 22, 24, 37]. Її ключовими підходами є застосування факторів росту; плазми, збагаченої тромбоцитами; клітинних технологій; тканинно-інженерних шкірних замінників і генної терапії [10, 15, 22, 41].

Фактори росту, зокрема VEGF, PDGF і TGF- β , відіграють вирішальну роль у стимуляції проліферації клітин, ангіогенезу та ремоделюванні тканин [11, 30]. За даними Eming et al. (2019), місцеве застосування фак-

торів росту сприяє покращенню загоєння ран завдяки активації сигнальних шляхів, що регулюють клітинну міграцію та диференціацію [11].

Серед інших інноваційних технологій все більше уваги привертають біоінженерні шкірні замітники, як-от Apligraf, Dermagraft та Integra [13, 16, 22, 24]. Вони імітують структуру природного дермального й епідермального шарів шкіри та забезпечують оптимальне середовище для росту клітин і репарації тканин [13, 16, 22, 24].

Окрему увагу в лікуванні ускладнених ран привертає використання МСК, які здатні диференціюватися в різні типи тканин і мають потужні ангіогенетичні та імуномодулювальні властивості [15, 22, 24].

Дослідження Eming et al. (2019) підтверджують, що трансплантація МСК сприяє зменшенню запалення, прискоренню утворення грануляційної тканини та покращенню ангіогенезу [11].

Окрім клітинної терапії, перспективним напрямком є генотерапія, яка має потенціал персоналізованого лікування ускладнених ран [20, 37]. Вона дає змогу модифікувати експресію генів, що регулюють ангіогенез, запальну відповідь і ремоделювання тканин [20, 37].

Попередні експериментальні дослідження продемонстрували можливість використання аденовірусних векторів для доставки генів VEGF, що сприяє стимуляції утворення нових судин у зонах ускладнених ран [20, 37, 41].

Отже, сучасні підходи до лікування ускладнених ран включають традиційні методи догляду, хірургічні втручання, використання технологій негативного тиску, регенеративну медицину та інноваційні біотехнології [10, 13, 19, 22].

Попри значний прогрес у цій галузі, жоден із цих методів не є універсальним, і оптимальна стратегія лікування залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, супутніх захворювань і характеру ранового процесу [10, 13, 19, 22, 26, 30, 41].

Інтеграція кількох методів одночасно, а також подальший розвиток біотехнологій, тканинної інженерії та персоналізованої медицини можуть забезпечити нові можливості для покращення лікування пацієнтів з ускладненими ранами [10, 13, 19, 22, 26, 30, 41].

4. Новітні методи та інноваційні технології

Сучасні підходи до лікування ускладнених ран дедалі частіше орієнтуються на використання інноваційних технологій, що мають на меті покращення регенерації тканин, усунення запальних процесів і відновлення мікроциркуляції. Хоча традиційні методи й залишаються основою терапії, часто є недостатньо ефективними у випадках тяжких ускладнених уражень, що призводить до необхідності розширення арсеналу лікувальних стратегій.

Одним із найперспективніших напрямів є клітинні технології, зокрема використання аутологічних клітинних продуктів, зокрема МСК, епітеліальних клітин, фібробластів та імуномодулювальних клітин. Дослідження Falanga et al. [13] підтверджують, що трансплантація культивованих фібробластів у зону рани сприяє збільшенню синтезу колагену та глікозаміногліканів, що покращує механічну стабільність тканин. Крім того, клітинна терапія демонструє здатність стимулювати ан-

гіогенез внаслідок підвищення експресії факторів росту VEGF і PDGF, що прискорює відновлення судинної сітки та нормалізацію місцевого кровообігу [11].

Ще одним перспективним методом є застосування збагаченої тромбоцитами плазми, що містить високу концентрацію тромбоцитів, факторів росту та біоактивних молекул, які сприяють проліферації фібробластів, ангіогенезу та синтезу колагену. Дослідження Chicharro-Alcántara et al. [10], Wang et al. [15] та Alves & Grimalt [1] свідчать про ефективність плазми, збагаченої тромбоцитами, у пацієнтів з ускладненими ранами, особливо у випадках, пов'язаних із цукровим діабетом, атеросклерозом і венозною недостатністю.

МСК також викликають значний науковий інтерес, оскільки вони володіють потужними репаративними властивостями та здатні диференціюватися в різні типи клітин. МСК, отримані з кісткового мозку, жирової тканини, пуповинної крові чи амніотичної рідини, не тільки стимулюють ангіогенез, а й регулюють імунну відповідь, що має важливе значення при ускладнених запальних процесах. Дослідження Ayavoo et al. [22] підтвердили, що трансплантація МСК значно знижує рівень прозапальних цитокінів, як-от TNF- α та IL-6, нормалізує склад позаклітинного матриксу й покращує епітелізацію, що сприяє прискоренню загоєння ран.

Іншим інноваційним підходом є використання біоінженерних шкірних заміників, що базуються на культивованих кератиноцитах, синтетичних матрицях і біологічно активних матеріалах. Технології Apligraf, Dermagraft та Integra демонструють високу ефективність у стимуляції епітелізації, зменшенні ризику інфекційних ускладнень і формуванні якісної регенованої шкіри. Дослідження Groeber et al. [17] та Tottoli et al. [25] підкреслюють переваги цих технологій порівняно з традиційною аутодермопластиком, оскільки вони не потребують створення великого донорського дефекту та забезпечують значно швидше закриття рани.

У міру розвитку медицини значну увагу приділяють цифровим технологіям, телемедицині та використанню штучного інтелекту в управлінні ускладненими ранами. Інтеграція цифрових рішень дозволяє лікарям віддалено контролювати стан пацієнтів, що сприяє своєчасному втручання, зменшенню кількості госпіталізацій та покращенню прихильності до лікування. Дослідження Gonzalez et al. [33] підтвердили, що використання мобільних додатків, які допомагають пацієнтам самостійно відстежувати стан рани та отримувати рекомендації, підвищує ефективність терапії та знижує фінансове навантаження на систему охорони здоров'я.

Ще одним аспектом, що набуває значної уваги, є імунонутриціологія – використання специфічних поживних речовин для покращення імунної функції та стимуляції регенерації тканин. Дефіцит білків, незамінних амінокислот, поліненасичених жирних кислот, вітамінів (А, С, Е) та мікроелементів (цинк, селен) негативно впливає на процеси загоєння, що особливо важливо для пацієнтів з ускладненими захворюваннями.

Таким чином, сучасні методи лікування ускладнених ран швидко розвиваються, охоплюючи клітинну терапію, біоінженерію, цифрові технології, персоналізовану медицину танутриціологічні підходи. Інтеграція

цих стратегій допомагає значно покращити результати терапії, скоротити час загоєння та мінімізувати ризики ускладнень. Однак кожен із цих методів має певні обмеження, зокрема високу вартість, необхідність додаткових досліджень і вдосконалення технологічних процесів.

Подальші наукові розробки у сфері регенеративної медицини, молекулярної біології та біотехнологій можуть створити нові можливості для лікування тяжких ускладнених ран, що зрештою підвищить якість життя пацієнтів і зменшить економічне навантаження на систему охорони здоров'я.

5. Європейський досвід лікування ускладнених ран

Європейський досвід лікування ускладнених ран ґрунтується на системному підході, що включає дотримання доказових клінічних рекомендацій, широке застосування інноваційних технологій та мультидисциплінарне управління пацієнтами. Упровадження уніфікованих клінічних протоколів дає змогу стандартизувати лікування та покращувати результати терапії, зменшуючи ризики ускладнень і потребу в ампутаціях.

Зокрема, Європейське товариство з лікування ран (EWMA) та Міжнародна робоча група з лікування діабетичних виразок (IWGDF) розробили рекомендації, що визначають ключові принципи лікування ускладнених ран на основі доказової медицини. Вони передбачають комплексне оцінювання стану рани, зокрема визначення глибини ураження, наявності некротичних тканин і ступеня бактеріального обсіменіння. Важливим аспектом є дебридмент – видалення некротичних тканин, що є критично необхідним для створення оптимальних умов для репарації та зниження ризику інфекційних ускладнень [14]. Дослідження підтверджують, що регулярний дебридмент прискорює загоєння ускладнених виразок, особливо в пацієнтів із діабетичною стопою та венозною недостатністю [20].

Європейські клінічні рекомендації також наголошують на важливості оптимізації мікроциркуляції через контроль артеріального тиску, регулювання рівня глюкози у крові в пацієнтів із цукровим діабетом і корекцію анемії, що може негативно впливати на репаративні процеси [14]. Ще одним важливим компонентом є антисептики, спрямовані на ерадикацію біоплівки – мікробних утворень, що значно утруднюють лікування ускладнених ран і знижують ефективність антибіотикотерапії. Використання антисептичних перев'язувальних матеріалів, зокрема гідрогелів, колагенових матриць і пов'язок зі сріблом чи медом, значно покращує результати лікування, знижуючи бактеріальне навантаження та створюючи оптимальне середовище для загоєння [4].

Наприклад, у Великій Британії широко застосовуються гідрофайберні пов'язки (Hydrofiber), які не лише ефективно абсорбують ексудат, а й підтримують вологий мікроклімат, що сприяє регенерації тканин [6].

Європейські країни активно впроваджують мультидисциплінарний підхід у лікуванні ускладнених ран, що передбачає тісну співпрацю хірургів, ендокринологів, ангіологів, фізіотерапевтів, медсестер і спеціалістів із догляду за ранами. Дослідження свідчать, що мультидисциплінарні команди знижують рівень ускладнень на 40% і підвищують ефективність лікування на 30% [23].

У Німеччині функціонують спеціалізовані центри лікування ускладнених ран (Wound Care Centers), де пацієнти отримують комплексну допомогу, що включає судинну хірургію, інфекційний контроль, фізіотерапію та індивідуалізовані програми догляду [22]. Високий рівень координації між спеціалістами дозволяє своєчасно виявляти порушення мікроциркуляції, коригувати рівень глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом, а також застосовувати інноваційні методи фізіотерапії, як-от NPWT, магнітотерапію та лазеротерапію [19].

Окрім традиційних методів лікування, в Європі активно впроваджуються інноваційні підходи, зокрема клітинна терапія, біоінженерні шкірні покриття та персоналізована медицина.

Одним із найперспективніших напрямків є застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, яка містить високі концентрації факторів росту, що стимулюють ангіогенез, проліферацію фібробластів та утворення нової грануляційної тканини [11].

Біоінженерні шкірні покриття, як-от Apligraf, Dermagraft та Integra, широко застосовуються у Франції, Німеччині та Великій Британії завдяки їхній здатності забезпечувати оптимальне середовище для регенерації тканин. Вони поділяються на дві основні категорії: матриці та покриття, що містять живі клітини. Матриці, наприклад Integra, складаються з біологічних або синтетичних матеріалів, які імітують структуру дерми, створюючи каркас для міграції клітин і стимулюючи утворення нової тканини. Натомість покриття, що містять живі клітини, зокрема Apligraf і Dermagraft, включають фібробласти та кератиноцити, які сприяють ангіогенезу, синтезу позаклітинного матриксу та ремоделюванню тканин. Завдяки поєднанню цих компонентів біоінженерні покриття ефективно стимулюють регенерацію шкіри та зменшують ризик ускладнень [17].

Ще одним важливим напрямком є використання телемедицини та цифрових технологій для віддаленого моніторингу стану ускладнених ран. Досвід Франції та Іспанії свідчить, що телемедичні платформи дозволяють не лише зменшити потребу у фізичних візитах до клінік, а й покращити якість догляду за пацієнтами, які проживають у віддалених регіонах [16].

Мобільні додатки, що забезпечують можливість фотографування ран, аналізу їхнього стану та отримання консультацій лікарів у режимі реального часу, значно підвищують прихильність пацієнтів до лікування та сприяють своєчасній корекції терапії. Окрім цього, застосування алгоритмів машинного навчання та штучного інтелекту дає змогу аналізувати великі обсяги клінічних даних і прогнозувати ризик ускладнень, що допомагає лікарям ухвалювати більш обґрунтовані рішення щодо подальшої тактики лікування [42].

Таким чином, європейський досвід демонструє, що успішне лікування ускладнених ран базується на доказовій медицині, комплексному міждисциплінарному підході та активному впровадженні новітніх технологій.

Дотримання єдиних клінічних рекомендацій, використання інноваційних перев'язувальних матеріалів, біоінженерних конструкцій та клітинної терапії значно покращує результати лікування й сприяє зниженню рівня ампутацій та інвалідизації пацієнтів.

Водночас виклики, пов'язані з вартістю сучасних технологій та необхідністю широкого навчання медичного персоналу, залишаються актуальними.

Подальший розвиток лікування ускладнених ран у Європі передбачає вдосконалення телемедичних підходів, персоналізованої медицини та інтеграцію штучного інтелекту в процес прийняття клінічних рішень, що в перспективі може суттєво підвищити ефективність лікування та оптимізувати витрати систем охорони здоров'я.

6. Європейські клінічні кейс-стаді

Європейський досвід лікування ускладнених ран свідчить про зростаючу інтеграцію інноваційних технологій та передових терапевтичних підходів, спрямованих на покращення клінічних результатів і вирішення соціально-економічних викликів, пов'язаних із цими патологіями.

Ускладнені рани, що часто розвиваються в пацієнтів із цукровим діабетом, судинними захворюваннями та ожирінням, є серйозною проблемою охорони здоров'я, оскільки зачіпають близько 1% населення Європи, а лише у Великій Британії їхня поширеність сягає 2,5 млн осіб [29].

У відповідь на цю проблему європейські системи охорони здоров'я упроваджують передові методи лікування, зокрема NPWT, що сприяє покращенню мікроциркуляції та зменшенню набряку шляхом контролюваного відсмоктування, створюючи оптимальне середовище для загоєння ран [27].

Використання смарт-пов'язок із вбудованими датчиками дозволяє проводити моніторинг рівня вологості, рН та бактеріального обсіменіння в режимі реального часу, що сприяє більш індивідуалізованому підходу до терапії [16]. Значним кроком уперед є впровадження тканинно-інженерних шкірних замінників і терапії на основі факторів росту, оскільки ці підходи сприяють регенерації тканин завдяки біосумісним матеріалам і стимулюють клітинну активність у зоні рани [27]. Додатково досліджуються перспективи генної терапії для персоналізації лікування шляхом корекції специфічних дефектів, що перешкоджають загоєнню [30].

Європейський підхід до лікування ускладнених ран також наголошує на важливості мультидисциплінарного менеджменту, що включає командну співпрацю хірургів, ендокринологів, нутриціологів, психологів і медсестер, які спеціалізуються на догляді за ранами. Цей підхід забезпечує комплексне врахування всіх аспектів стану пацієнта, включно з фізичними, психологічними та харчовими факторами, що впливають на швидкість загоєння [27].

Дослідження показують, що пацієнти, які отримують мультидисциплінарний догляд, демонструють кращі результати лікування, знижений рівень ускладнень і вищу прихильність до терапії [8]. Окрім цього, велике значення надається освітнім заходам для пацієнтів, оскільки інформованість щодо догляду за ранами та важливості дотримання лікувальних рекомендацій значно покращує результати терапії та знижує ризик рецидиву [16].

Економічне навантаження ускладнених ран у Європі є суттєвим, перевищуючи 5 млрд євро на рік, що вказує на необхідність ефективних стратегій управлін-

ня для оптимізації використання ресурсів і зменшення витрат, пов'язаних із тривалим лікуванням і можливими ускладненнями [29]. Інтеграція інноваційних підходів у лікуванні допомагає не лише покращити результати терапії, а й зменшити фінансове навантаження на систему охорони здоров'я завдяки скороченню часу лікування та зменшенню кількості ускладнень. Приклади успішного впровадження клітинних технологій в європейських країнах свідчать про значний потенціал регенеративної медицини в лікуванні ускладнених ран.

Нідерланди, Швейцарія та Німеччина активно використовують аутологічні фібробласти, МСК й біоінженерні шкірні замінники, що значно покращують швидкість та якість загоєння [13].

У Великій Британії клінічні дослідження показали, що трансплантація культивованих фібробластів у зону ускладнених ран може збільшувати швидкість загоєння на 50% порівняно зі стандартними методами [18]. Використання МСК, отриманих із жирової тканини, продемонструвало здатність стимулювати ангиогенез, покращувати мікроциркуляцію та зменшувати запалення, що є критичним для пацієнтів із діабетичною стопою [24].

Швейцарія є лідером у застосуванні біоінженерних тканинних конструкцій, як-от Apligraf та Dermagraft, що забезпечують швидке відновлення втраченого епідермального шару та значно скорочують період реабілітації [25]. Попри успіхи клітинної терапії та біоінженерних методів, широке впровадження цих технологій залишається обмеженим через високу вартість, складність транспортування та потребу в спеціалізованому обладнанні.

Однак в Європі активно розробляються нові методи доставки клітинних продуктів, зокрема аутологічні клітинні спреї, які дозволяють наносити культивовані кератиноцити безпосередньо на рану в амбулаторних умовах [18]. Також зростає популярність готових біоінженерних шкірних замінників, які не потребують попереднього культивування клітин пацієнта, що значно спрощує їх використання та покращує доступність регенеративних технологій у клінічній практиці [25].

Європейський досвід доводить, що дотримання чітких клінічних протоколів, інтеграція передових технологій та мультидисциплінарний підхід є ключовими факторами успішного лікування ускладнених ран. Використання сучасних перев'язувальних матеріалів; плазми, збагаченої тромбоцитами; клітинної терапії та біоінженерних шкірних покриттів дає змогу значно знизити частоту ампутацій, покращити результати терапії та якість життя пацієнтів.

Додатково, впровадження телемедицини та створення спеціалізованих центрів лікування ускладнених ран є перспективними напрямками, що можуть бути адаптовані до умов української медицини.

Подальше вдосконалення цих технологій, зокрема розробка доступніших біоінженерних матеріалів, персоналізована клітинна терапія та інтеграція штучного інтелекту для моніторингу й прогнозування стану пацієнтів, сприятиме значному прогресу в лікуванні ускладнених ран. Це, своєю чергою, не лише підвищить ефективність лікування, а й оптимізує витрати системи охорони здоров'я, що є критично важливим у сучасних умовах медичної реформи та економічних викликів.

ВИСНОВКИ

Лікування ускладнених ран залишається значним викликом сучасної медицини через складність патогенезу, тривале запалення, високий ризик інфікування та низьку ефективність традиційних методів терапії. Попри використання консервативних і хірургічних підходів, проблема тривалого незагоювання ран залишається актуальною, що зумовлює необхідність еспроадження інноваційних стратегій лікування. Суттєвий прогрес у лікуванні ускладнених ран пов'язаний із розвитком клітинних технологій, біоінженерних тканинних замінників, факторів росту та використанням NPWT. Упровадження МСК, збагаченої тромбоцитами плазми та біоінженерних конструкцій сприяє активізації ангиогенезу, покращенню мікроциркуляції та прискоренню процесів регенерації.

Досвід європейських країн підтверджує ефективність мультидисциплінарного підходу, що дозволяє значно знизити частоту ускладнень і покращити клі-

нічні результати. Попри успіхи інноваційних методів у Європі, їх широке застосування в Україні залишається обмеженим через високу вартість, недостатню кількість спеціалізованих центрів та обмежену обізнаність медичних працівників щодо сучасних терапевтичних можливостей. Адаптація європейських клінічних протоколів, інтеграція регенеративних технологій та розвиток мультидисциплінарного підходу в Україні можуть суттєво покращити якість лікування ускладнених ран, зменшити кількість вторинних патологічних станів і мінімізувати економічне навантаження на систему охорони здоров'я.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на оптимізацію клітинних технологій, розробку доступних біоінженерних матеріалів і вдосконалення методів моніторингу стану пацієнтів з ускладненими ранами.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Гомола Дмитрій Сергійович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 292-70-68. *E-mail: Dmytrii.homola@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-5857-9262

Козинець Георгій Павлович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 292-70-68. *E-mail: juri444@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0960-2265

Information about the authors

Homola Dmytrii S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 292-70-68. *E-mail: Dmytrii.homola@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-5857-9262

Kozynets Georgii P. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 292-70-68. *E-mail: juri444@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0960-2265

ПОСИЛАННЯ

- Alves R, Grimalt R. A review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disord.* 2018;4(1):18-24. doi: 10.1159/000477353.
- Reda Y, Farouk A, Abdelmonem I, El Shazly OA. Surgical versus non-surgical treatment for acute Achilles' tendon rupture. A systematic review of literature and meta-analysis. *Foot Ankle Surg.* 2020;26(3):280-8. doi: 10.1016/j.fas.2019.03.010.
- Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2367-75. doi: 10.1056/NEJMra1615439.
- Atkin L, Bućko Z, Conde Montero E, Cutting K, Mellling A, Weller C. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care.* 2019;28(3):1-49. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup3a.S1.
- Power G, Moore Z, O'Connor T. Measurement of pH, exudate composition and temperature in wound healing: a systematic review. *J Wound Care.* 2017;26(7):381-97. doi: 10.12968/jowc.2017.26.7.381.
- Mishra A, Kushare A, Gupta MN, Ambre P. Advanced dressings for chronic wound management. *ACS Appl Bio Mater.* 2024;7(5):2660-76. doi: 10.1021/acscabm.4c00138.
- Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, et al. Diagnosis and management of diabetic foot complications. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2018. doi: 10.2337/db20182-1.
- Teot L, Ohura N. Challenges and management in wound care. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147(1S-1):9-15. doi: 10.1097/PRS.00000000000007628.
- Woodfield J, Deo P, Davidson A, Chen TY, van Rij A. Patient reporting of complications after surgery: what impact does documenting postoperative problems from the perspective of the patient using telephone interview and postal questionnaires have on the identification of complications after surgery? *BMJ Open.* 2019;9(7):e028561. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028561.
- Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E, Carrillo-Poveda JM, Cuervo-Serrato B, Peláez-Gorrea P, et al. Platelet rich plasma: New insights for cutaneous wound healing management. *J Funct Biomater.* 2018;9(1):10. doi: 10.3390/jfb9010010.
- Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med.* 2019;6(265):165. doi: 10.1126/scitranslmed.3009337.
- European Wound Management Association (EWMA). EWMA guidelines on best practice in wound care. *EWMA J.* 2022;22(1):5-19.
- Perez-Lopez S, Perez-Basterrechea M, Garcia-Gala JM, Martínez-Revuelta E, Fernández-Rodríguez A, Álvarez-Viejo M. Stem cell and tissue engineering approaches in pressure ulcer treatment. *J Spinal Cord Med.* 2023;46(2):194-203. doi: 10.1080/10790268.2021.1916155.
- Kobayashi L, Coimbra R, Goes AMO Jr, Reva V, Santorelli J, Moore EE, et al. American Association for the Surgery of Trauma-World Society of Emergency Surgery guidelines on diagnosis and management of peripheral vascular injuries. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;89(6):1183-96. doi: 10.1097/TA.0000000000002967.
- Wang Z, Feng C, Chang G, Liu H, Li S. The use of platelet-rich plasma in wound healing and vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *Skin Res Technol.* 2023;29(9):e13444. doi: 10.1111/srt.13444.
- González de la Torre H, Quintana-Lorenzo ML, Perdomo-Pérez E, Verdú J. Correlation between health-related quality of life and venous leg ulcer's severity and characteristics: a cross-sectional study. *Int Wound J.* 2017;14(2):360-8. doi: 10.1111/iwj.12610.
- Przekora A. A concise review on tissue engineered artificial skin grafts for chronic wound treatment: Can we reconstruct functional skin tissue in vitro? *Cells.* 2020;9(7):E1622. doi: 10.3390/cells9071622.
- DesJardins-Park HE, Foster DS, Longaker MT. Fibroblasts and wound healing: An update. *Regen Med.* 2018;13(5):491-5. doi: 10.2217/rme-2018-0073.
- Al-Mousawi A, Sanese G, Baljer B, Lo Torto F, Hausien O, Perra A, et al. Use of the Keystone Perforator Island Flap in the treatment of chronic lower extremity wounds complicated by osteomyelitis. *Injury.* 2020;51(3):744-9. doi: 10.1016/j.injury.2019.12.010.
- Goodall RJ, Ellauzi J, Tan MKH, Onida S, Davies AH, Shalhoub J. A systematic review of the impact of foot

- care education on self efficacy and self care in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;60(2):282-92. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.03.053.
21. Abu El Hawa AA, Bekeny JC, Dekker PK, Zolper EG, Tirrell AR, Kennedy CJ, et al. Surgical management of lower extremity wounds in the solid organ transplant patient population: Surgeon beware. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2022;11(1):10-8. doi: 10.1089/wound.2020.1380.
22. Ayavoo T, Murugesan K, Gnanasekaran A. Roles and mechanisms of stem cell in wound healing. *Stem Cell Investig.* 2021;(8):4. doi: 10.21037/sci-2020-027.
23. Rasovic KM, Wukich DK, Nouvong A. Multidisciplinary management of diabetic foot ulcers. *Curr Diab Rep.* 2021;21(9):85. doi: 10.1007/s11892-021-01416-3.
24. Farabi B, Roster K, Hirani R, Tepper K, Atak MF, Safai B. The efficacy of stem cells in wound healing: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):3006. doi: 10.3390/ijms25053006.
25. Tottoli EM, Leoni A, Ballestriero R, Pellegrini G, Migliorini F. Advances in tissue-engineered skin substitutes for wound healing. *J Clin Med.* 2020;9(8):2483. doi: 10.3390/jcm9082483.
26. Sotelo LD, Williams T, Wang Z, Leyden J, Franklin A, Kaizawa Y, et al. Analysis of cell-seeded, collagen-rich hydrogel for wound healing. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(8):e3049. doi: 10.1097/GOX.0000000000003049.
27. Cen J, Zhang Y, Bai Y, Ma S, Zhang C, Jin L, et al. Research progress of stem cell therapy for endometrial injury. *Mater Today Bio.* 2022;16:100389. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100389.
28. Shadmand E, Solhjoo K, Taghipour A, Tayer AH, Sadeghi F, Meshkin A. Healing effects of autologous platelet gel and growth factors on cutaneous leishmaniasis wounds in addition to antimony; a self-controlled clinical trial with randomized lesion assignment. *BMC Res Notes.* 2023;16(1):200. doi: 10.1186/s13104-023-06470-4.
29. Luria S. Treatment of upper extremity palsies, gunshot wounds and scaphoid nonunion: my preferred approaches. *J Hand Surg Eur Vol.* 2022;47(6):580-9. doi: 10.1177/17531934221092569.
30. Zhang Z, Slobodianski A, Arnold A, Nehlsen J, Hopfner U, Schilling AF, et al. High efficiency low cost fibroblast nucleofection for GMP compatible cell-based gene therapy. *Int J Med Sci.* 2017;14(9):798-803. doi: 10.7150/ijms.19241.
31. Liang W, Huang L, Whelchel A, Yuan T, Ma X, Cheng R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) regulates wound healing and mitochondrial metabolism in the cornea. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023;120(13):e2217576120. doi: 10.1073/pnas.2217576120.
32. Deng H, Li B, Shen Q, Zhang C, Kuang L, Chen R, et al. Mechanisms of diabetic foot ulceration: A review. *J Diabetes.* 2023;15(4):299-312. doi: 10.1111/1753-0407.13372.
33. Haensel D, Dai X. Epithelial-to-mesenchymal transition in cutaneous wound healing: Where we are and where we are heading. *Dev Dyn.* 2018;247(3):473-80. doi: 10.1002/dvdy.24561.
34. World Health Organization. Prevention and management of wound infection [Internet]. Geneva: WHO; Emergency Preparedness (WPE); 2013. 3 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/prevention-and-management-of-wound-infection>.
35. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD011038. doi: 10.1002/14651858.
36. Huitema L, Phillips T, Alexeev V, Igoucheva O. Immunological mechanisms underlying progression of chronic wounds in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol.* 2021;30(12):1724-33. doi: 10.1111/exd.14411.
37. Ghosh R, Singh P, Pandit AH, Tariq U, Bhunia BK, Kumar A. Emerging technological advancement for chronic wound treatment and their role in accelerating wound healing. *ACS Appl Bio Mater.* 2024;7(11):7101-32. doi: 10.1021/acsabm.4c01064.
38. Stoffels I, Alt C, Bekeschus S, Klode J. Modern ulcer surgery: Invasive treatment options using the example of therapy-resistant venous leg ulcers. *Hautarzt.* 2020;71(11):843-9. doi: 10.1007/s00105-020-04691-3.
39. Flanagan M. Wound healing and skin integrity: Principles and practice. Wiley-Blackwell; 2013. 320 p.
40. Mamun AA, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. *Front Immunol.* 2024;15:1395479. doi: 10.3389/fimmu.2024.1395479.
41. Labib A, Winters R. Complex Wound Management [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576385/>.
42. Jari Litany RI, Praseetha PK. Tiny tots for a big-league in wound repair: Tools for tissue regeneration by nanotechniques of today. *J Control Release.* 2022;349:443-59. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.07.005.

Стаття надійшла до редакції 10.02.2025. – Дата першого рішення 14.02.2025. – Стаття подана до друку 19.03.2025