

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.64>

Оценка клинической эффективности биопластического материала Коллост при лечении хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы

Е.Л. Ставчиков, И.В. Зиновкин, А.В. Марочков

Могилевская областная клиническая больница, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 64-70.

The evaluation of clinical efficacy of bioplastic Collost material in the treatment of chronic wounds in patients with diabetic foot syndrome

E.L. Stavchikov, I.V. Zinovkin, A.V. Marochkov

Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(6):64-70.

Резюме.

Цель – оценить клиническую эффективность применения биопластического коллагенового материала Коллост при лечении хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС).

Материал и методы. В исследовании приняло участие 35 пациентов с СДС, имеющих хронические раны на нижних конечностях на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа. Пациенты с СДС в группе сравнения получали стандартное лечение. В основной группе стандартное лечение было дополнено местным применением коллагенового биоматериала Коллост в форме мембраны разных размеров в зависимости от площади раневой поверхности. Мобильным приложением Wound Analysis (США) оценивали количественную характеристику раневой поверхности. Результаты. На 28-е сутки лечения значимая разница между группами ($p < 0,05$) установлена в отношении уменьшения общей площади раны с $3,32 \text{ см}^2$ до $1,45 \text{ см}^2$ (в 2,29 раза) в основной группе и в группе сравнения с $3,87 \text{ см}^2$ до $2,89 \text{ см}^2$ (в 1,34 раза). Полная эпителизация раны наблюдалась к 28 суткам наблюдалась в 8 случаях (22,8%), в том числе в основной группе 6 случаев (35,3%), и у 2 пациентов из группы сравнения (11,1%). Площадь раны с гнойно-фибриновым налётом после проведенного лечения в основной группе уменьшилась ($p < 0,05$) с $1,73 \text{ см}^2$ до $0,42 \text{ см}^2$ (в 4,12 раза), в группе сравнения ($p < 0,05$) – с $2,02 \text{ см}^2$ до $0,64 \text{ см}^2$ (в 3,15 раза). Площадь грануляционной ткани в основной группе уменьшилась ($p > 0,05$) с $1,59 \text{ см}^2$ до $1,03 \text{ см}^2$ (в 1,54 раза) за счёт случаев полной эпителизации раневых поверхностей, в группе сравнения увеличилась ($p > 0,05$) с $1,85 \text{ см}^2$ до $2,25 \text{ см}^2$ (в 1,21 раза). Заключение. Использование коллагенового биоматериала Коллост у пациентов с СДС на 28 сутки лечения приводит к более значимому сокращению общей площади хронических ран в 2,29 раза, уменьшению площади гнойно-фибринового налёта в 4,12 раза, увеличению частоты случаев полной эпителизации раны – в 3 раза. Применение коллагенсодержащих биоматериалов в комплексном лечении пациентов с СДС оказывает положительное влияние на динамику раневого процесса в хронических ранах.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, хроническая рана, Коллост.

Abstract.

Objectives. To evaluate the clinical effectiveness of the use of bioplastic collagenous material Collost in the treatment of chronic wounds in patients with diabetic foot syndrome (DFS).

Material and methods. The study involved 35 patients with DFS having chronic wounds on the lower extremities accompanied by type 2 diabetes mellitus. Patients with DFS in the comparison group received standard treatment. In the main group, standard treatment was supplemented with local application of Collost collagen biomaterial in the form of a membrane of different size depending on the area of the wound surface. The mobile Wound Analysis application (USA) evaluated the quantitative characteristics of the wound surface.

Results. On the 28th day of treatment, a significant difference between the groups ($p < 0.05$) was established with regard to the reduction of the total area of the wound from 3.32 cm² to 1.45 cm² (2.29 times) in the main group and in the comparison group from 3.87 cm² to 2.89 cm² (1.34 times). Complete epithelialization of the wound was observed by the 28th day in 8 cases (22.8%), including 6 cases in the main group (35.3%) and 2 patients from the comparison group (11.1%). The area of the wound with purulent fibrin plaque after administered treatment in the main group decreased ($p < 0.05$) from 1.73 cm² to 0.42 cm² (4.12 times), in the comparison group – from 2.02 cm² to 0.64 cm² (3.15 times). The area of granulation tissue in the main group decreased ($p > 0.05$) from 1.59 cm² to 1.03 cm² (1.54 times) due to the cases of complete epithelialization of wound surfaces, in the comparison group it increased ($p > 0.05$) from 1.85 cm² to 2.25 cm² (1.21 times).

Conclusions. The use of Collost collagen biomaterial in patients with DFS after 28 days of treatment leads to a more significant reduction 2.29 times in the total area of the wound surface of chronic wounds, 4.12 times decrease in the area of purulent-fibrin plaque, a three-fold increase in the frequency of cases of complete epithelialization of the wound. The use of collagen containing biomaterials in the complex treatment of patients with DFS exerts a positive effect on the dynamics of the wound process in chronic wounds.

Keywords: diabetic foot syndrome, chronic wound, Collost.

Введение

На сегодняшний день СД является одной из актуальных проблем медицины наряду с сердечно-сосудистой или онкологической патологией, входит в приоритетные программы национальных систем здравоохранения всех стран мира. По данным Международной Диабетической Федерации (IDF) число больных с СД ежегодно увеличивается на 5-7% [1].

СДС – тяжёлое осложнение СД, которое проявляется патологическими изменениями периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, а также поражением костно-суставного аппарата стопы с развитием язвенно-некротических процессов на нижних конечностях [2].

Из нетравматических причин выполнения ампутаций более 50% приходится на гнойно-некротические изменения мягких тканей на нижних конечностях на фоне СДС, летальность после которых достигает 28-40%, а пятилетняя выживаемость составляет 25-40% [3].

В числе актуальных вопросов хирургии СДС – это лечение трофических дефектов мягких тканей, что обусловлено следующими проблемными вопросами: неоднозначностью патогенеза трофических язв, их склонностью к рецидивированию и увеличению площади поражения, сложностью и длительностью лечения, ухудшением качества жизни пациентов и их ближайшего окружения, а также большими экономическими затратами на лечение в учреждениях здравоохранения [4].

В настоящее время используются такие методы лечения СДС, как применение аналогов кожи, вакуумная терапия ран, гипербарическая оксиге-

нация, использование интерактивных перевязочных средств, а также применение биоматериалов, полученных из тканей. В тканевой инженерии биоматериалы играют важную роль в качестве временного биокаркаса для восстановления, регенерации и заживления раневых дефектов [5].

Применение клеточной терапии при лечении хронических ран в настоящее время является активной областью исследований. Для клеточной терапии используются мультипотентные взрослые стволовые клетки, которые обладают большим пролиферативным эффектом, способны дифференцироваться в различные типы клеток и продуцировать различные цитокины и факторы роста, необходимые для регенерации и заживления ран [6].

Поиск препаратов, имплантируемых интраоперационно, полностью биодеградирующих, гипоаллергенных, обладающих хорошим эффектом стимуляции регенерации и репарации, активно осуществляется во всем мире. Эти биоматериалы синтезируют из аллотрансплантатов трушной ткани, плаценты, подслизистой оболочки тонкой кишки или водорослей [7].

Доказано, что при использовании биоматериалов ускоряется заживление ран и наблюдается быстрее заживление раны по сравнению со стандартными методиками лечения дефектов мягких тканей. Исследование, проведенное Zheng с соавторами, показало, что использование криоконсервированного микроамниона в качестве биоматериала на мышцах с СД ускоряет заживление ран благодаря повышенной регенерации факторов роста и образования новых мелких сосудов. Эти биоматериалы выполняют функцию кожного каркаса, тем самым обеспечивается вы-

сокая биосовместимость для достижения заживления раневых поверхностей [8].

Проведенные в разных странах исследования показали, что при СД коллаген становится гликозилированным, поэтому, несмотря на повышенную экспрессию генов коллагена типа I, продукция полнофункционального коллагена в ранах уменьшается. В ответ на ишемию при СДС снижается миграция и пролиферация фибробластов, что также способствует уменьшению выработки коллагена. Именно поэтому наряду с основными методами лечения важным способом лечения можно считать применение коллагенсодержащих препаратов у пациентов с различными хроническими ранами [9].

При внедрении в область хронической раны нативного коллагена стимулируется привлечение фибробластов и макрофагов, обеспечивая тем самым основу для направленной миграции клеточных компонентов раневого ложа. В результате в раневой зоне активируется образование фибробластов, происходит процесс ангионеогенеза и активирование лимфоцитов и макрофагов, участвующих в регуляции регенерации. В итоге нативный коллаген поэтапно рассасывается и замещается собственной соединительной тканью. Таким образом, нативный коллаген является своеобразной матрицей для образования собственной полноценной ткани [10].

Примерами нативного коллагена являются такие зарубежные препараты, как Integra (Integra LifeSciences Corporation, США), Apligraf (Organogenesis Inc., США) – коллагеновый матрикс кожи свиньи, и биоматериал Коллост (ООО «Биофармахолдинг», Российская Федерация) – коллаген I типа дермы крупного рогатого скота [11].

В базах данных PubMed в последние 10 лет за период 2013-2022 гг. при поиске с введением ключевых слов «Integra» или «Apligraf» суммарно зарегистрировано 1272 публикации. При поиске с введением ключевого слова «Collost» за период 2013-2022 гг. зарегистрировано всего 10 публикаций. Несомненно, значимость и эффективность биопластического материала в лечении хронических ран подтверждается многими зарубежными исследованиями [12, 13], однако в русскоязычной литературе имеются немногочисленные данные об экспериментально-клиническом обосновании использования биопластического коллагенового материала в лечении труднозаживающих хронических ран, что является в настоящее время актуальным и экономически важным аспектом в лечении пациентов с СДС в мире.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность применения биопластического коллагенового материала Коллост при лечении хронических ран у пациентов с СДС.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 35 пациентов с СДС, имеющих хронические раны на нижних конечностях на фоне СД 2 типа. Наша работа одобрена комитетом по этике УЗ «Могилевская областная клиническая больница». У каждого пациента взято информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование являлись: возраст (18-90 лет); незаживающая не менее 4 недель рана на фоне СД 2-го типа; степень поражения мягких тканей стопы по классификации Wagner – II-III.

Критерии исключения из группы исследования: пациенты с СДС, где степень поражения мягких тканей по Wagner – I, IV, V; рана, которая образовалась менее 4 недель; наличие заболеваний сердца, легких, печени, почек и надпочечников в стадии декомпенсации.

Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии УЗ «Могилевская областная клиническая больница» в период с 2019 по 2022 годы. Были сформированы основная группа и группа сравнения. В основную группу вошли 17 пациентов: 9 мужчин (53%) и 8 женщин (47%). Возраст пациентов составил от 38 до 90 лет (59,5 (47,75; 62,0)). Масса тела пациентов составила 87,2 (78,2; 92,5) кг, рост – 178,3 (171,2; 183,1) см, индекс массы тела (ИМТ) – 22,98 (22,47; 25,82) кг/м².

В группу сравнения вошли 18 пациентов: 10 мужчин (55,5%) и 8 женщин (44,5%). Возраст пациентов составил от 40 до 88 лет (57,5 (45,05; 63,4)). Масса тела пациентов составила 85,4 (76,8; 91,6) кг, рост – 179,2 (172,3; 184,7) см, ИМТ – 23,08 (22,35; 26,02) кг/м².

Группы пациентов статистически значимо не отличались по полу, возрасту, массе тела, росту и ИМТ ($p > 0,05$).

При поступлении в стационар всем пациентам проводили рентгенографию поражённого сегмента стопы гнойно-некротическим процессом в двух проекциях, бактериологическое исследование гнойного отделяемого из раны с целью определения чувствительности и резистентности к антибактериальным препаратам, производили

оценку состояния гемодинамики на магистральных артериях нижних конечностей (ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей, при необходимости выполнялась брюшная аортография, ангиография нижних конечностей), а также лабораторное обследование, включающее определение уровня гликированного гемоглобина, общий анализ крови, а также биохимические показатели.

Пациентам с СДС в группе сравнения выполнялись ежедневные перевязки, проводилась профилактика ангиопатии и полинейропатии, антибиотикотерапия согласно посеву чувствительности и резистентности, по показаниям выполнялась некрэктомия, проводили разгрузку нижней конечности, регенерацию тканей стимулировали физиотерапевтическим лечением. В основной группе стандартное лечение было дополнено местным применением коллагенового биоматериала Коллост в форме мембраны разных размеров в зависимости от площади раневой поверхности в соответствии с инструкцией медицинского изделия [11].

Для определения площади поражения мягких тканей нижних конечностей использовали мобильное приложение Wound Analysis (США) (рис. 1, рис. 2). Данное приложение позволяет оценить количественную характеристику размеров раневой поверхности, общую площадь раны, площадь гнойно-фибринового налёта на ране, площадь грануляционной ткани в области раневого дефекта.

Размер хронической раны в основной группе до начала лечения составил от 1,9 до 17,4 см² (3,32 (2,09; 7,26 см²)), в группе сравнения составил от 2,1 до 19,8 см² (3,87 (2,48; 7,9 см²)). Статистических различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Количественная характеристика хронической раны проводилась на первые сутки с момента поступления пациента в стационар и на 28-е сутки после проведённого лечения.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программ Microsoft Excel 2021, Statistica 7.0 и IBM SPSS Statistics 22. Соответствие данных закону нормального распределения определяли по критерию Шапиро-Уилкса. Данные представлены в виде медианы и квартилей (распределение, отличное от нормального по всем данным). Для сравнения независимых переменных применяли критерии t-тест Стьюдента (исследование двух групп количественных признаков) или Манна-Уитни. При сравнении групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 . Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На 28-е сутки лечения значимая разница между группами ($p < 0,05$) установлена в отношении уменьшения общей площади раны с 3,32 см² до 1,45 см² (в 2,29 раза) в основной группе и в группе сравнения с 3,87 см² до 2,89 см² (в 1,34

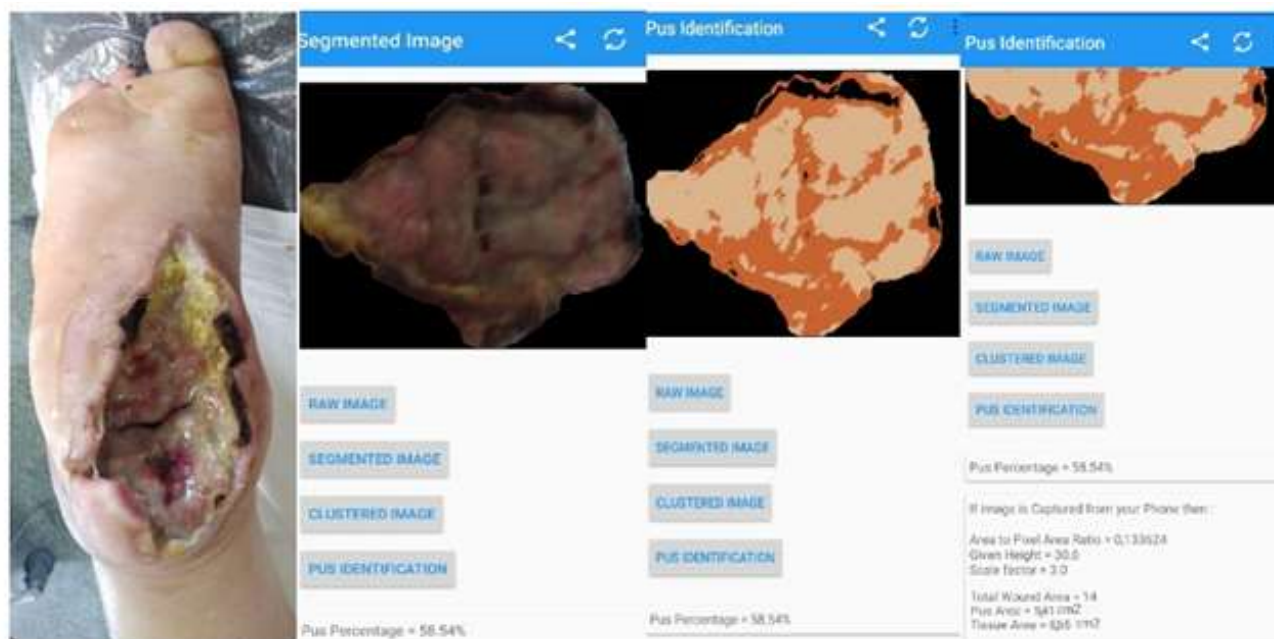


Рисунок 1 – Оценка раны в мобильном приложении Wound Analysis до лечения

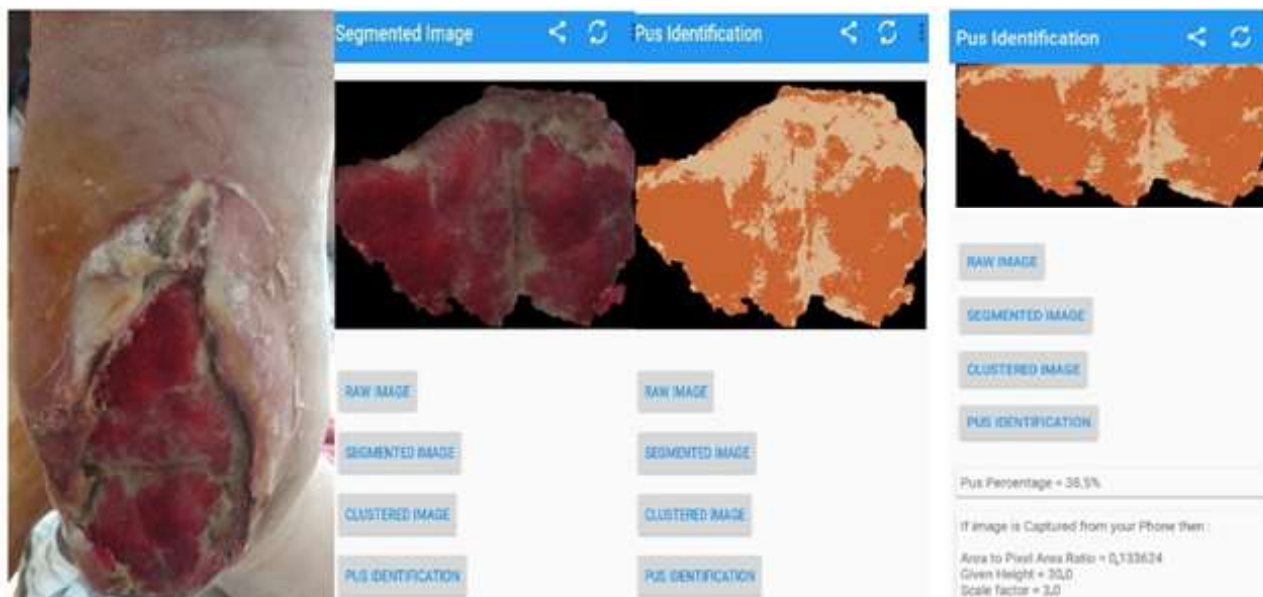


Рисунок 2 – Оценка раны в мобильном приложении Wound Analysis после лечения



Рисунок 3 – Случай полной эпителизации хронической раны на 28 сутки после лечения в основной группе

раза). Полная эпителизация раны наблюдалась к 28 суткам в 8 случаях (22,8%), в том числе в основной группе 6 случаев (35,3%), и у 2 пациентов из группы сравнения (11,1%) (рис. 3).

Площадь раны с гнойно-фибриновым налётом после проведенного лечения на 28 сутки в основной группе уменьшилась ($p < 0,05$) с $1,73 \text{ см}^2$ до $0,42 \text{ см}^2$ (в 4,12 раза), в группе сравнения ($p < 0,05$) – с $2,02 \text{ см}^2$ до $0,64 \text{ см}^2$ (в 3,15 раза). Площадь грануляционной ткани в основной группе

уменьшилась ($p > 0,05$) с $1,59 \text{ см}^2$ до $1,03 \text{ см}^2$ (в 1,54 раза) за счёт случаев полной эпителизации раневых поверхностей, в группе сравнения увеличилась ($p > 0,05$) с $1,85 \text{ см}^2$ до $2,25 \text{ см}^2$ (в 1,21 раза) (рис. 4).

В ходе исследования установлено, что дополнительное назначение к стандартному лечению биоматериала Коллост привело к более выраженному регрессу размеров хронической раны при СДС.

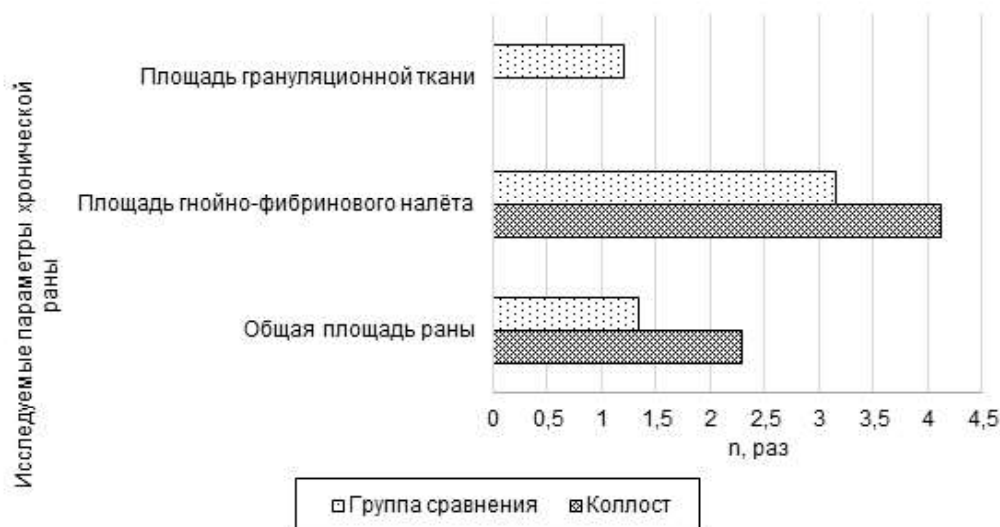


Рисунок 4 – Исследуемые количественные параметры хронической раны

Важно отметить, что побочных или нежелательных явлений на фоне лечения с применением коллагенового биоматериала зарегистрировано ни в одном случае не было. Случаев рецидивирования хронических ран при СДС в ходе исследования выявлено не было. Полученные данные доказывают эффективность местного лечения с использованием коллагенового биоматериала в комплексе со стандартными методами лечения пациентов с хроническими ранами с СДС.

Заключение

Имплантация коллагенового биоматериала Коллост у пациентов с СДС на 28 сутки лечения приводит к более значимому уменьшению общей площади хронической раны в 2,29 раза, уменьшению площади гнойно-фибринового налёта в 4,12 раза, увеличению частоты случаев полной эпителизации хронической раны – в 3 раза.

Применение коллагенсодержащих биоматериалов в комплексном лечении пациентов с СДС оказывает положительное влияние на динамику раневого процесса в хронических ранах.

Литература

1. Абдуллаев, Р. Н. Новое направление в лечении диабетической стопы / Р. Н. Абдуллаев, М. А. Абдуллаева // Rehealth journal [Электронный ресурс]. 2022. № 2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-napravlenie-v-lechenii-diabeticheskoy-stopy>. Дата доступа: 22.11.2022.
2. Рогова, Н. В. Обзор российских и международных клинических рекомендаций по ведению пациентов с синдромом диабетической стопы / Н. В. Рогова // Вестн. Волгоград.

3. Троицкая, Н. И. Комплексный подход к прогнозированию развития синдрома диабетической стопы / Н. И. Троицкая, К. Г. Шаповалов, В. А. Мудров // Клини. и эксперим. хирургия. Журн. им. акад. Б. В. Петровского. 2022. Т. 36, № 2. – С. 46–53.
4. Синдром диабетической стопы. Стационарзамещающая методика на основе fast track-хирургии / К. А. Корейба [и др.] // Амбулатор. хирургия. 2019. № 1/2. С. 72–79.
5. Naomi, R. Cellulose/Collagen Dressings for Diabetic Foot Ulcer: A Review / R. Naomi, M. B. Fauzi // Pharmaceutics. 2020 Sep. Vol. 12, N 9. P. 881.
6. Клинический случай успешного применения кондиционированной клеточной среды для лечения хронической раны ампутационной культы / А. И. Черепанин [и др.] // Клини. практика. 2022. Т. 13, № 1. С. 92–98.
7. Biomaterials for Promoting Wound Healing in Diabetes / J. Liu [et al.] // J. Tissue Sci. Eng. 2017. Vol. 8, N 1. P. 193–196.
8. Topical administration of cryopreserved living micronized amnion accelerates wound healing in diabetic mice by modulating local microenvironment / Y. Zheng [et al.] // Biomaterials. 2017 Jan. Vol. 113. P. 56–67.
9. Силина, Е. В. Роль коллагена в механизмах заживления хронических ран при синдроме диабетической стопы / Е. В. Силина, В. А. Ступин, Р. Б. Габитов // Клини. медицина. 2018. Т. 96, № 2. С. 106–115.
10. Cellular response to a novel fetal acellular collagen matrix: implications for tissue regeneration / R. C. Rennert [et al.] // Int. J. Biomater. 2013. Vol. 2013. 527957.
11. Биопластический коллагеновый материал «Коллост» при лечении ожоговой травмы / Л. И. Будкевич [и др.] // Соврем. технологии в медицине. 2020. Т. 12, № 1. С. 92–97.
12. Zawani, M. Injectable Hydrogels for Chronic Skin Wound Management: A Concise Review / M. Zawani, M. B. Fauzi // Biomedicines. 2021 May. Vol. 9, N 5. P. 527.
13. A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment / V. R. Driver [et al.] // Wound. Repair. Regen. 2015 Nov-Dec. Vol. 23, N 6. P. 891–900.

Поступила 22.09.2022 г.
Принята в печать 07.12.2022 г.

References

1. Abdullaev RN, Abdullaeva MA. A new direction in the treatment of diabetic foot. *Re-health J.* 2022(2). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-napravlenie-v-lechenii-diabeticheskoy-stopoy>. [Accessed 22th November 2022]. (In Russ.)
2. Rogova NV. Review of Russian and International Clinical Guidelines for the Management of Patients with Diabetic Foot Syndrome. *Vestn Volgograd Gos Med Un-ta.* 2022;19(2):177-83. (In Russ.)
3. Troitskaya NI, Shapovalov KG, Mudrov VA. A comprehensive approach to predicting the development of diabetic foot syndrome. *Klin Eksperim Khirurgiya. Zhurn im akad BV Petrovskogo.* 2022;3(2):46-53. (In Russ.)
4. Koreyba KA, Minabutdinov AR, Tueshev LM, Nuretdinov AR, Lukin PS. Diabetic foot syndrome. Inpatient replacement technique based on fast track surgery. *Ambulator Khirurgiya.* 2019;(1-2)72-79. doi: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-72-79. (In Russ.)
5. Naomi R, Fauzi MB. Cellulose/Collagen Dressings for Diabetic Foot Ulcer: A Review. *Pharmaceutics.* 2020 Sep;12(9):881. doi: 10.3390/pharmaceutics12090881
6. Cherepanin AI, Pavlova OV, Kalsin VA, Konoplyannikov MA, Kucherova ON, Baldin VL, i dr. Clinical case of successful application of conditioned cell medium for the treatment of a chronic wound of an amputation stump. *Klin Praktika.* 2022;13(1):92-8. (In Russ.)
7. Liu J, Zheng H, Dai X, Sun S, Machens H-G, Schilling AF. Biomaterials for Promoting Wound Healing in Diabetes. *J Tissue Sci Eng.* 2017;8(1):193-6. doi: 10.4172/2157-7552.1000193
8. Zheng Y, Ji S, Wu H, Tian S, Zhang Y, Wang L, et al. Topical administration of cryopreserved living micronized amnion accelerates wound healing in diabetic mice by modulating local microenvironment. *Biomaterials.* 2017 Jan;113:56-67. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.031
9. Silina EV, Stupin VA, Gabitov RB. The role of collagen in chronic wound healing mechanisms in diabetic foot syndrome. *Klin Meditsina.* 2018;96(2):106-15. (In Russ.)
10. Rennert RC, Sorkin M, Garg RK, Januszyk M, Gurtner GC. Cellular response to a novel fetal acellular collagen matrix: implications for tissue regeneration. *Int J Biomater.* 2013;2013:527957. doi: 10.1155/2013/527957
11. Budkevich LI, Mirzoyan GV, Gabitov RB, Brazol MA, Salisty PV, Chikinev YuV, i dr. Bioplastic collagen material "Collost" in the treatment of burn injury. *Sovrem Tekhnologii Meditsine.* 2020;12(1):92-7. (In Russ.)
12. Zawani M, Fauzi MB. Injectable Hydrogels for Chronic Skin Wound Management: A Concise Review. *Biomedicines.* 2021 May;9(5):527. doi: 10.3390/biomedicines9050527
13. Driver VR, Lavery LA, Reyzelman AM, Dutra TG, Dove CR, Kotsis SV, et al. A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment. *Wound Repair Regen.* 2015 Nov-Dec;23(6):891-900. doi: 10.1111/wrr.12357

Submitted 22.09.2022

Accepted 07.12.2022

Сведения об авторах:

Е.Л. Ставчиков – врач-хирург отделения гнойной хирургии, Могилевская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0001-5147-5274>,

E-mail: stavchikov3@yandex.ru – Ставчиков Евгений Леонидович;

И.В. Зиновкин – заведующий отделением гнойной хирургии, Могилевская областная клиническая больница;

А.В. Марочков – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий научно-практическим отделом, Могилевская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

Information about authors:

E.L. Stavchikov – surgeon of the department of purulent surgery, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0001-5147-5274>,

E-mail: stavchikov3@yandex.ru – Evgeny L. Stavchikov;

I.V. Zinovkin – head of the department of purulent surgery, Mogilev Regional Clinical Hospital;

A.V. Marochkov – Doctor of Medical Sciences, professor, anesthesiologist-resuscitator, head of the Practical-Scientific Division, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.