

Применение донорской кожи для лечения ожогов

А.С. Плешков

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

Контакты: Александр Сергеевич Плешков, pleshkov-burn@yandex.ru

Обзор посвящен современным методам и показаниям для использования донорской кожи при лечении ожогов, а также способам ее совместного применения с биотехнологическими продуктами.

Ключевые слова: ожоги, аллокожа, банк кожи, криоконсервированная кожа, консервация кожи в глицерине.

The use of allograft skin in burn care

A.S. Pleshkov

The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg

The article reviews the current methods and indications for the use of allograft skin in the management of burns, as well as the prospects for application of the allografts in tissue engineering.

Keywords: burns, allograft skin, skin bank, cryopreserved skin, glycerol-preserved skin.

Несмотря на тенденцию к снижению частоты термической травмы в экономически развитых странах [1], требования к благоприятному исходу ее лечения постоянно растут. Даже пациенты с обширными глубокими ожогами и термоингаляционной травмой благодаря успехам современной реаниматологии, проведению раннего иссечения погибших тканей, применению биотехнологических продуктов для восстановления кожного покрова имеют шанс на выздоровление.

Одним из наиболее серьезных препятствий, которое приходится преодолевать хирургу при лечении тяжелообожженных, является дефицит донорских ресурсов для восстановления кожного покрова. По данным литературы, такая проблема наиболее остро встает при площади глубокого поражения свыше 60% поверхности тела [2, 3]. Решением могло бы быть широкое использование биотехнологических эквивалентов кожи, однако, несмотря на прилагаемые усилия, доступная и отвечающая всем требованиям «кожа из пробирки» до сих пор не создана. Разрабатываемые с конца 70-х годов XX века пласты аутологичных кератиноцитов имеют длительный срок культивирования (3–5 недель), невысокую жизнеспособность, будучи перенесенными на иссеченную рану, и, кроме того, чрезвычайно дороги [4, 5].

Максимальную площадь утраченного кожного покрова, которая может быть восстановлена, в настоящее время определяют возможности широко применяемых методов экономной аутодермопластики: использование сетчатых перфорированных трансплантатов, МЕЕК-техника, микроаутодермопластика [3, 6]. При обширных ожогах хирургическая тактика подразумевает многократное использование донорских участков. При этом на их реэпителизацию требуется определенное время, в самом благоприятном случае – не менее недели. Как правило, темп этапного иссечения ожогового струпа превышает сроки реэпителизации донорских участков. Таким образом, остро встает проблема временного закрытия иссеченных ран. Для этих целей обычно применяют различные виды раневых покрытий, такие как гидрофобные мазевые повязки, полупроницаемые полиуретановые покрытия (Epigard®, Suspur-derm®). Несмотря на широкое использование доступных в нашей стране препаратов из кожи животных (лиофилизированная свиная кожа – ксенодерм) и синтетических временных раневых покрытий, глубокие ожоги свыше 40–50% поверхности тела практически предопределяют смертельный исход. Относительно доступным и высокоэффективным

ресурсом для преодоления этого ограничения могло бы быть широкое применение донорской кожи, которая является «золотым стандартом» для временного закрытия ран после иссечения на уровне глубоких слоев кожи или подлежащих тканей [7, 8]. Наиболее распространено посмертное донорство. Кожу живых доноров используют крайне редко [8]. Как и другие ткани, пересаживаемые от другой особи того же вида, донорскую кожу принято называть «аллотрансплантат» (по устаревшей классификации, – гомотрансплантат); ткани, пересаживаемые от других биологических видов, имеют приставку ксено- (по старой классификации, – гетеро-). Клиническое использование донорской кожи стоит особняком в ряду трансплантационных проблем, поскольку базируется на понимании неизбежности ее отторжения, и определяет место аллодермотрансплантатов в качестве временного раневого покрытия. Пересадка аллокожи снижает потери воды через испарение и потерю белково-содержащих жидкостей, предотвращает высыхание раневой поверхности, подавляет микробную пролиферацию. Уменьшаются болевые ощущения и улучшается комплаентность пациента к консервативной терапии и реабилитационным мероприятиям. Вследствие восстановления биологического барьера между раневой поверхностью и окружающей средой аллокожа снижает потери тепла и смягчает гиперметаболический стрессовый ответ на ожоговую травму [7, 8].

Трансплантация кожи вошла в клиническую практику около 150 лет назад. Использование донорской кожи, чаще всего с ампутированных конечностей, представлялось в тот период само собой разумеющейся процедурой. Возможность использования трупных тканей, несмотря на некоторые опасения, также быстро стала реальностью. Пальма первенства в покрытии ожоговой раны трупной кожей принадлежит J.H. Girdner. В 1881 г. он опубликовал опыт использования кадаверного трансплантата для лечения ожога верхней конечности у 10-летнего ребенка. Спустя 4 суток 3/4 трансплантатов прижились, однако затем в ране развилось острое воспаление, которое Girdner описал как «эризипеллоид», приведшее к тотальному омертвлению новообразованного кожного покрова [9]. Знаменательно, что Medawar приблизился к раскрытию секрета трансплантационного конфликта именно в ожоговой клинике [10]. После описания механизмов неизбежного отторжения донорской кожи было окончательно определено ее место в качестве временного

раневого покрытия. Ведь даже временное приживление нередко приносило успех в борьбе за жизнь и здоровье больного. Большие заслуги в разработке методов трансплантации донорской кожи принадлежат отечественным ученым [11].

Следует признать, что в последнее время в нашей стране отмечается невысокий интерес к использованию донорской кожи. Это обусловлено как общими проблемами тканевого донорства, так и отсутствием запроса со стороны ожоговых хирургов. Широкое распространение получила концепция химического некролиза – бескровного очищения ран от ожогового струпа [12, 13]. На практике это привело к почти полному отказу от ранних некрэктомий при обширных ожогах в пользу высушивания струпа. Однако в связи со значительным прогрессом в области реанимации и интенсивной терапии, повышением выживаемости пациентов в остром периоде травмы наметился рост интереса к агрессивной хирургической тактике [13]. Соответственно возрождается интерес и к аллокоже. Таким образом, представляется актуальным посвятить обзор современным взглядам на клиническое применение донорской кожи.

Применяемые препараты донорской кожи

Аллогенная кожа может быть применена непосредственно после забора от донора-трупа (рис. 1). Клетки в таком препарате сохраняют примерно 60% метаболической активности по сравнению с кожей от живого донора. При инкубации в течение 18–24 часов при +37°C происходит рост метаболической активности до 95%. При последующем хранении в жидкой среде при +4°C метаболическая активность постепенно снижается, сохраняясь на приемлемом уровне в течение 3–5 суток [14]. Как уже отмечалось, свежий аллодермотрансплантат является «золотым стандартом» временных раневых покрытий.

Он более устойчив к контаминации и обладает лучшей адгезией к подкожно-жировому слою после некрэктомии, чем консервированные трансплантаты. Однако такой вариант является самым рискованным с точки зрения возможности передачи инфекций [8]. Жизнеспособный трансплантат закономерно вызывает более выраженную иммунную реакцию отторжения [15]. Кроме того, пересадка свежих аллотрансплантатов подразумевает постоянный доступ к донорскому материалу, что на практике неосуществимо. Именно потенциальная непредсказуемость потребности



Рис. 1. Процедура забора кожных трансплантатов от донора-трупа

ожоговых центров в аллокоже, ограниченность или, вернее сказать, труднодоступность донорских ресурсов привели к развитию банков кожи по всему миру и требуют дальнейшего совершенствования методик консервации [8].

Одним из способов консервации кожи является лиофилизация [8, 16] (рис. 2). Этот процесс останавливает биологическую деградацию тканей и практически лишает ее антигенных свойств, но при этом он приводит к деструкции клеток эпидермиса и ухудшению барьерной функции. Более того, лиофилированная кожа обладает плохой адгезией к поверхности раны, а также меньшей устойчивостью к микроорганизмам по сравнению со свежей или криоконсервированной кожей [17]. Для лиофилизации требуется сложное и дорогостоящее оборудование, что также является недостатком метода. Чаще всего лиофилированные препараты донорской кожи применяют в качестве биологической повязки для стимуляции заживления ран.

Наибольшее распространение в мировой практике получили криоконсервация при температуре жидкого азота и консервация в глицерине высокой концентрации. Данные методы позволяют хранить препараты аллокожи до 2–5 лет [18, 19]. Анализ научных публикаций свидетельствует о том, что криоконсервация более популярна в США, в то время как большинство европейских ожоговых центров предпочитают кожу, консервированную в глицерине (ГК) [19]. Главным отличием является жизнеспособность консервируемых тканей [20]. Криоконсервация обеспечивает сохранение определенного уровня жизнеспособности ткани даже после длитель-



Рис. 2. Препарат лиофилированной донорской кожи

ного хранения [18]. Сторонники криоконсервации отмечают, что цитокины и факторы роста, попадающие из жизнеспособных клеток в рану, обеспечивают лучшие клинические результаты [8, 19].

Глицерин сохраняет морфологию ткани, но при этом клетки необратимо обезвоживаются [15]. Высокую популярность ГК обеспечивают ее низкая себестоимость, удобство хранения и применения [19] (рис. 3).



Рис. 3. Препарат консервированной в глицерине донорской кожи

Высокая концентрация глицерина обезвоживает клетки и межклеточный матрикс кожи путем осмоса и диффузии, предотвращая реакции деградации и разложения, которые развиваются в тканях, включая лизис протеолитическими ферментами и кислородными радикалами, и снижает микробную обсемененность [21, 22]. Барьерная функция ГК при этом сохраняется на высоком уровне. Одно из главных преимуществ ГК заключается в значительном сниже-

нии антигенных свойств кожи после обработки глицерином [23].

Современной тенденцией в использовании донорской кожи является изготовление из нее препаратов бесклеточной дермы (рис. 4, 5) [24].



Рис. 4. Препарат лиофилизированной бесклеточной донорской дермы SureDerm

Удаление клеточного материала значительно снижает антигенные свойства, обеспечивая постоянное приживление такого покрытия к раневой ложе с прорастанием сосудов и постепенным заполнением собственными клетками реципиента [25]. Благодаря входящим в структуру нативной дермы биоактивным компонентам они оказывают стимулирующее влияние на ангиогенез и миграцию клеток [26].



Рис. 5. Препарат бесклеточной дермы Glyaderm

Наличие собственной биологической активности отличает препараты бесклеточной дермы от поколения синтетических дермальных эквивалентов, полученных из ее отдельных компонентов – коллагена, гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты, – путем химической сшивки. Наличие хороших механических свойств, устойчивость к инфекции по сравнению с синтетическими имплантатами привели к широкому использованию препаратов бесклеточной дермы в реконструктивной хирургии брюшной стенки и молочной железы, ринопластике и хирургии пародонта [27]. В перспективе децеллюляризованные дермальные матриксы рассматриваются как один из основных вариантов каркаса для создания биоинженерного аутологичного эквивалента кожи [4, 27].

Показания для использования донорской кожи

Лечение пограничных ожогов

Консервированная аллокожа может играть роль биологической повязки для поверхностных дефектов кожного покрова. Ее адгезия к раневой поверхности приводит к ослаблению боли, ограничению экссудации и потерь воды, снижает необходимость в частых болезненных перевязках. По мере эпителизации ожоговых ран аллотрансплантаты медленно отделяются без повреждения легко травмируемого новообразованного эпителия. Несмотря на то, что подобный способ экономически неэффективен при лечении ограниченных поверхностных ожогов или донорских ран, он может быть предпочтителен при пограничных ожогах (IIIa степени по классификации XXVII Всесоюзного съезда хирургов), когда собственный регенеративный потенциал кожи значительно снижен. В этом случае способность аллотрансплантата предотвращать потери воды и стимулировать эпителизацию может уменьшить количество перевязок и сократить срок госпитализации. Этот подход практиковался, главным образом, в педиатрической практике. Несколько публикаций продемонстрировали преимущества применения аллокожи перед мажевыми повязками с антибиотиками при лечении пограничных ожогов горячими жидкостями [28, 29]. Оказывая защитное действие на сохранившиеся органы кожи, обеспечивая оптимальные условия для реэпителизации, использование донорской кожи помогает устранить необходимость в аутодермопластике, проведение которой показано, когда

спонтанная эпителизация не завершается в сроки более 3 недель после травмы.

Лечение глубоких ожогов

Возможно несколько вариантов применения донорской кожи при лечении глубоких ожогов [2]:

- использование донорской кожи в качестве временного раневого покрытия после иссечения ожоговых ран;
- комбинированная пластика с одновременным применением алло- и аутографтов;
- совместное использование с клеточными продуктами и тканеинженерными конструкциями.

Как уже упоминалось, основным способом применения донорской кожи является временное закрытие ран после раннего иссечения ожогового струпа при дефиците собственных донорских ресурсов. Практически все современные руководства по хирургии ожогов рассматривают использование аллокожи как неотъемлемый компонент для успешного лечения критических по площади поражений [2, 6, 13]. Этапное восстановление кожного покрова у таких пострадавших предусматривает приоритет участков для обеспечения сосудистого доступа и трахеостомии (периклавикулярные области, шея, паховые области), а также функционально и эстетически значимых областей (крупные суставы, кисти). На этих участках выполняют аутодермопластику. Зоны, менее важные в функциональном отношении, и с прогнозируемым низким результатом пластики (спина, задняя поверхность конечностей, промежность) рекомендуется закрывать аллотрансплантатами. Восстановление кожного покрова на этих участках переносят на следующие этапы, когда уже сформирована достоверная картина глубины поражения и ниже риск вторичных некрозов. Приживление аллотрансплантата и прорастание в него сосудов служат надежными показателями, что раневое ложе имеет достаточное кровоснабжение, чтобы обеспечить хорошее приживление расщепленного аутодермотрансплантата [8].

Наиболее известным в нашей стране вариантом комбинированной пластики является операция по методу Mowlem-Jackson, в последнее время редко осуществляемая [2]. В настоящее время обычно производят наложение донорской кожи поверх широко растянутых перфорированных аутодермотрансплантатов (метод «sandwich-grafting»). В оригинале эта техника была описа-

на Alexander с использованием сетчатого аллотрансплантата [30] (рис. 6).

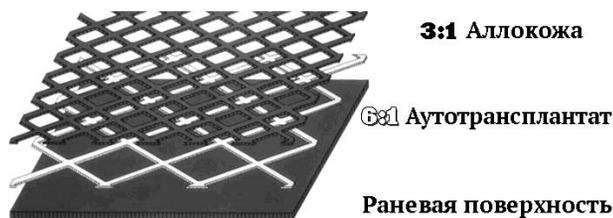


Рис. 6. Схематичное представление метода «sandwich-grafting»

Неперфорированные аллотрансплантаты обеспечивают более эффективную защиту открытых участков между перемычками аутографта от высыхания и микробной контаминации. Комбинированная пластика сохраняет свое значение при лечении обширных глубоких поражений, однако ее следует использовать с осторожностью, так как многие авторы указывают на возможность развития иммунного отторжения, которое может снизить качество и скорость эпителизации подлежащего аутографта [2].

Частным видом комбинированной пластики является описанная китайскими хирургами микроаутодермопластика [31]. Метод подразумевает измельчение аутокожи на кусочки размером менее 1 мм. Эти микрографты наносят на дермальную поверхность неперфорированных аллодермотрансплантатов, а затем укладывают на иссеченные ожоговые раны. По мере покрытия раневой поверхности аутоклетками эпидермиса аллотрансплантат постепенно отделяют подобно описанному в сэндвич-методике. Этот метод обеспечивает высокий коэффициент пластики, достигающий 1 : 18, однако приводит к выраженному патологическому рубцеванию, худшему, чем при пластике перфорированными аутодермотрансплантатами.

Совместное использование аллокожи и культивированных клеток реципиента предложил Suono [32]. Клиническое применение многослойных пластов культивированных аутологичных кератиноцитов для лечения обожженных впервые описано еще в 1981 г. [33]. Методика встретила значительные трудности, поскольку многие авторы отмечали низкий процент приживления (менее 50%) и нестабильность этих хрупких трансплантатов [4, 25]. Главным недостатком многослойных пластов кератиноцитов в качестве эквивалента кожи считается отсутствие дермального слоя [24]. Метод Suono предусматри-

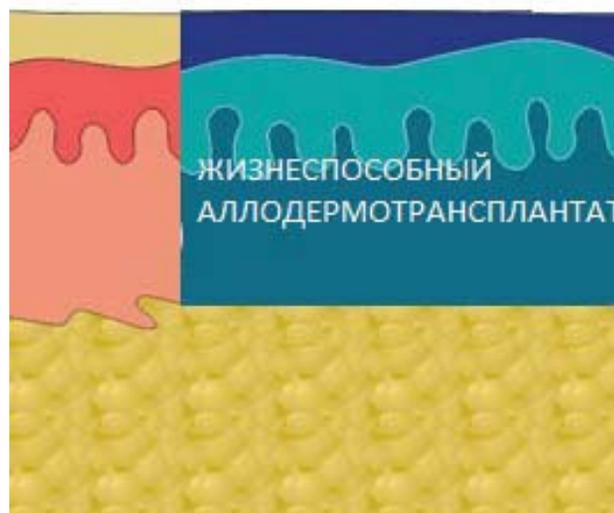
вал удаление путем дермабразии эпидермального слоя, содержащего большую часть антигенов, с поверхности прижившегося жизнеспособного аллотрансплантата после прорастания сосудов в дерму (рис. 7) с последующей трансплантацией многослойных пластов культивированных аутокератиноцитов.

Преимуществом метода является восстановление как эпидермального, так и дермального слоев, а следовательно, более стойкий и функционально приемлемый кожный покров. Кроме того, метод

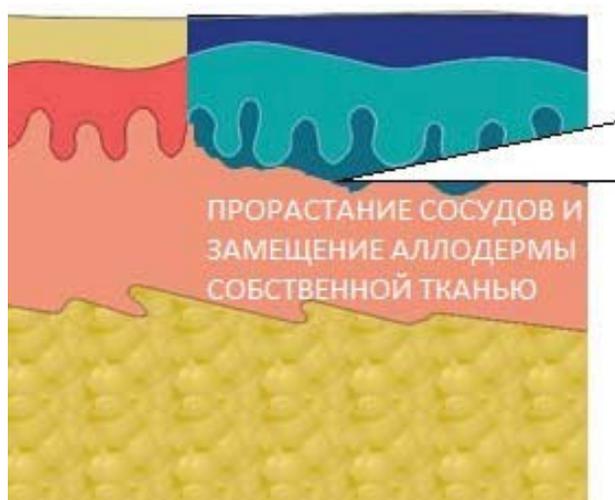
позволил добиться более высоких показателей приживления многослойных пластов кератиноцитов. Так, Nickerson получил обнадеживающие результаты при лечении тяжелообожженных, оценив приживление культивированных клеток эпидермиса на аллогенную дерму выше 90% с формированием эластичного и прочного кожного покрова [34]. Метод Suoно, однако, не имеет широкого распространения и по существу стал переходным к современным биотехнологическим эквивалентам кожи.



А. Радикальное иссечение нежизнеспособных тканей



В. Закрытие послеоперационного дефекта аллодермотрансплантатом



С. После прорастания сосудов реципиентного ложа в аллогенную дерму выполняют удаление эпидермального слоя аллотрансплантата, содержащего большую часть антигенов



Д. Эпидермальный покров восстанавливается с помощью многослойного пласта культивированных к этому сроку аутологических кератиноцитов

Рис. 7. Этапы восстановления кожного покрова по методу Суоно

Применение бесклеточной аллогенной дермы

Для лечения глубоких ожогов исследовали совместное использование бесклеточной дермы с расщепленными аутодермотрансплантатами, которые пересаживали в ходе одномоментной или двухэтапной операции [35]. Преимущество применения дермальной подложки обосновано лучшими функциональными и эстетическими результатами пластики, а также возможностью использования более тонких аутодермотрансплантатов (менее 0,2 мм) с формированием более поверхностных донорских ран, которые быстрее заживают без формирования патологических рубцов [36, 37].

С целью ускорения прорастания сосудов в бесклеточный дермальный аллотрансплантат исследовали применение систем локального отрицательного давления. В результате многоцентрового исследования были отмечены снижение частоты инфекционных осложнений и улучшение отдаленных результатов пластики [38].

Обнадёживающие результаты показала методика отсроченной трансплантации культивированных кератиноцитов на прижившийся к раневому ложу бесклеточный дермальный матрикс [39].

Наиболее перспективным, с точки зрения тканевой инженерии, является сочетание аллогенного экстрацеллюлярного матрикса и культивированных клеток реципиента, представляющее собой полный дермо-эпидермальный эквивалент кожи, пригодный для трансплантации на раны в один этап [4]. Технологические возможности для создания полного эквивалента существуют уже сейчас [40]. Причем предполагается восстановление не только барьерной функции, но и внешнего вида, свойственного нормальной коже, путем введения меланоцитов [41]. Необходимо, однако, заметить, что эти исследования носят характер экспериментальных или единичных клинических наблюдений. Накоплению клинического опыта в комбустиологии препятствует высокая стоимость биотехнологических продуктов, что особенно актуально, когда речь идет о тяжелообожженных, которые являются не самой удобной клинической моделью из-за непредсказуемого исхода и большой площади поражения. Решение такой задачи под силу только крупнейшим мировым медицинским центрам либо научным коллораборациям, таким как, например, программа EuroSkinGraft, действующая в Европе с 2000 г. и объединяющая усилия 7 клиник и лабораторий

из 4 стран с целью создания биотехнологического эквивалента кожи.

Потенциальные осложнения при использовании аллотрансплантатов

Риск передачи инфекции

Донорская кожа может быть источником бактериальной инфекции [42]. В настоящее время перед выдачей тканей для трансплантации во всех банках кожи обязательно выполняют многоступенчатые микробиологические исследования. Несмотря на мнение White [43], который полагал, что трупная кожа, содержащая менее 10^3 /г микроорганизмов, может успешно использоваться для трансплантации, современные стандарты требуют выбраковки аллокожи, если обнаружен рост патогенных бактерий или грибов [44]. Это особенно важно для реципиентов со скомпрометированным иммунным статусом или при высоком риске развития раневого сепсиса.

Проблема бактериального загрязнения может быть надежно решена с помощью стерилизации [8]. Наиболее часто в мировой практике применяют стерилизацию окисью этилена и гамма-излучением, которым можно подвергать лиофилизированные или криоконсервированные аллотрансплантаты [45].

Известны случаи передачи вирусных инфекций через аллотрансплантаты. В 1987 г. Clarke сообщил о передаче HIV-1 обожженному от ВИЧ-инфицированного донора [46]. Результаты анализов донора на ВИЧ на момент трансплантации не были известны.

Имеются сообщения о передаче реципиенту через трупную кожу цитомегаловируса (ЦМВ) [47]. Впрочем, большинство исследователей убеждены, что преимущества использования аллокожи перевешивают риск ЦМВ-инфекции [48]. На примере одного из тканевых банков в США было показано, что 63% доноров тканей были ЦМВ-серопозитивными [49]. Исследователи выразили опасения, что выбраковка кожи от этих доноров приведет к значительному ухудшению обеспечения трупной кожей нуждающихся в ней обожженных. Был предложен компромиссный вариант, рекомендуемый принятием решения об использовании аллокожи от ЦМВ-серопозитивных доноров возложить на лечащего врача потенциального реципиента [48].

Реакция отторжения трансплантата

Донорская кожа содержит клетки Лангерганса, которые способны экспрессировать антигены II класса на своей поверхности. Эти антигены вызывают иммунную реакцию «хозяин против трансплантата». Клинически это проявляется как острая воспалительная реакция и может спровоцировать развитие раневой инфекции. Прижившиеся жизнеспособные аллодермотрансплантаты обычно остаются интактными на ожоговой ране от 2 до 3 недель. В некоторых случаях вследствие присущего обширным ожогам иммунодефицита они могут сохранять жизнеспособность до 67 суток [50]. Предпринимались попытки подавить иммунную реакцию отторжения у реципиентов с помощью фармакологических препаратов [51]. Предварительные клинические исследования показали повышение срока приживления аллотрансплантатов и снижение летальности пациентов детского возраста при использовании азатиоприна и антимоноцитарного глобулина. Этот протокол вызывал азатиоприновую нейтропению. Однако данные об улучшении исходов лечения не были подтверждены дальнейшими исследованиями. Продление срока приживления аллотрансплантатов при обширных глубоких ожогах было достигнуто при использовании циклоспорина А [52]. Отторжение аллоко-

жи обычно наблюдается через несколько дней после отмены цитостатиков. По всей видимости, данный подход, направленный на обеспечение постоянного приживления аллотрансплантатов кожи по аналогии с органной трансплантацией, в настоящий момент имеет лишь историческое значение.

Заключение

Анализ данных литературы демонстрирует серьезные научные основания для использования донорской кожи для лечения ран и ожогов. Основным методом применения аллокожи является временное закрытие ран после некрэктомии при дефиците собственных донорских ресурсов. В условиях недоступности дорогостоящих и высокотехнологичных синтетических и биотехнологических раневых покрытий использование аллокожи не имеет альтернативы для лечения пострадавших с обширными ожогами. При этом наиболее перспективным направлением является изготовление из донорской кожи децеллюляризированных дермальных матрицосов, пригодных для создания тканеинженерных эквивалентов кожи. Получение такой «кожи из пробирки» является самой заманчивой задачей комбустиологии XXI века.

Литература

1. Peck, M. The correlation between burn mortality rates from fire and flame and economic status of countries / M. Peck, M.A. Pressman // *Burns*. – 2013. – Vol. 39, N. 6. – P. 1054–1059.
2. Парамонов, Б.А. Ожоги: руководство для врачей / Б.А. Парамонов, Я.О. Порембский, В.Г. Яблонский. – СПб: СпецЛит, 2000. – 488 с.
3. Lumenta, D.B. Adult burn patients with more than 60% TBSA involved – Meek and other techniques to overcome restricted skin harvest availability – the Viennese concept / D.B. Lumenta, L.P. Kamolz, M. Frey // *J. Burn. Care Res.* – 2009. – Vol.30, N. 2. – P. 231–242.
4. Böttcher-Haberzeth, S. Tissue engineering of skin / S. Böttcher-Haberzeth, T. Biedermann, E. Reichmann // *Burns*. – 2010. – Vol. 36, N.4. – P. 450–460.
5. Tissue engineering for cutaneous wounds: an overview of current standards and possibilities / L.P. Kamolz, D.B. Lumenta, H.B. Kitzinger, M. Frey // *Eur Surg.* – 2008 – Vol. 40. – P. 19–26.
6. Total Burn Care / ed. D.N. Herndon – 4th ed. – Elsevier, 2012. – 808 p.
7. Herndon, D.N. Perspectives in the use of allograft / D.N. Herndon // *J Burn Care Rehabil.* – 1997. – Vol. 18, N. 1. – Pt. 2. – P. 6.
8. Kagan, R.J. Human Skin Banking / R.J. Kagan, E.C. Robb, R.T. Plessinger // *Clin. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 25. – P. 587–605.
9. Klasen, H.J. History of Burns / H.J. Klasen. – Rotterdam: Erasmus Publishing, 2004. – 632 p.
10. Medawar, P.B. Immunity to homologous grafted skin: the relationship between the antigens of blood and skin / P.B. Medawar // *Br. J. Exp. Pathol.* – 1946. – Vol. 27. – P. 15–24.
11. Мирский, М.Б. История отечественной трансплантологии / М.Б. Мирский. – М: Медицина, 1985. – 240 с.
12. Хирургическое лечение тяжелых ожогов на современном этапе [Электронный ресурс] / С.В. Смирнов, Л.П. Логинов, В.С. Борисов, Е.М. Родченкова [Хирургическое лечение ожогов и их последствий: тез. докл. Межрегион. науч.-практ. конф., Н. Новгород, 6–8 июня 2012 г.] // *Вопросы травматологии и ортопедии: электронный журнал.* – 2012. – № 2(3). – С. 87. – URL: www.vto-journal.ru
13. Чмырев, И.В. Некрэктомия у обожженных: Инновационные подходы при оказании специализированной медицинской помощи: дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Чмырев. – СПб., 2014. – 301 с.
14. Effect of storage and preservation methods on viability in transplantable human skin allografts / D. Bravo, T.H. Rigley, N. Gibran [et al.] // *Burns*. – 2000. Vol. 26, N. 6. – P. 367–378.
15. Vloemans, A. A historical appraisal of the use of cryopreserved and glycerol-preserved allograft skin in the treatment of partial thickness burns / A. Vloemans, E. Middelkoop, R. Kreis // *Burns*. – 2002. – Vol. 28. – P. 16–20.
16. Савельев, В.И. Актуальные проблемы трансплантации тканей / В.И. Савельев, Н.В. Корнилов, А.В. Калинин. – СПб.: МорсарАВ, 2001. – 157 с.
17. Pruitt, B.A. Characteristics and uses of biologic dressings and skin substitutes / B.A. Pruitt, N.S. Levine // *Arch. Surg.* – 1984. – Vol. 119, N. 3. – P. 312–322.
18. How long can cryopreserved skin be stored to maintain adequate graft performance? / H. Ben-Bassat, M. Chaouat, N. Segal [et al.] // *Burns*. – 2001. – Vol. 27, N. 5. – P. 425–431.
19. Hermans, M. Preservation methods of allografts and their influence on clinical results in partial thickness burns / M. Hermans // *Burns*. – 2011. – Vol. 37, N. 5. – P. 873–881.
20. Skin graft storage and keratinocyte viability / F.S. Fahmy, H.A. Navsaria, J.D. Frame [et al.] // *Br. J. Plast. Surg.* – 1993. – Vol. 46, N. 4. – P. 292–295.
21. Mackie, D. The Euro skin bank: development and application of glycerol-preserved allografts / D. Mackie // *J. Burn. Care Rehabil.* – 1997. – Vol. 18, N. 1. – Pt. 2. – P. 7–9.
22. Short- and long-term bacterial inhibiting effect of high concentrations of glycerol used in the preservation of skin allografts / V. Saegeman, N. Ectors, D. Lismont [et al.] // *Burns*. – 2008. – Vol. 34, N. 2. – P. 205–211.
23. Immunogenicity of glycerol-preserved human cadaver skin in vitro / C.D. Richters, M.J. Hoekstra, J. van Baare [et al.] // *J Burn Care Rehabil.* – 1997. – Vol. 18, N. 3. – P. 228–233.
24. Atiyeh, B. New technologies for burn wound closure and healing - Review of the literature / B. Atiyeh, S. Hayek, S. Gunn // *Burns*. – 2005. – Vol. 31, N. 8. – P. 944–956.
25. Garfein, E.S. Clinical applications of tissue engineered constructs / E.S. Garfein, D.P. Orgill, J.J. Pribaz // *Clin Plast Surg.* – 2003. – Vol. 30, N. 4. – P. 485–498.
26. Acute cutaneous wounds treated with human decellularised dermis show enhanced angiogenesis during healing / N. Greaves, S. Lgbal, J. Morris [et al.] // *PLoS One*. 2015. – Vol. 10, N. 1. – e0113209.
27. Shevchenko, R.V. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction / R.V. Shevchenko, S. James, E. James // *J. R. Soc. Interface.* – 2010. – Vol. 7, N. 43. – P. 229–258.
28. Allograft is superior to topical antimicrobial therapy in the treatment of partial-thickness scald burns in children / J.K. Rose, M.H. Desai, J.M. Mlakar [et al.] // *J. Burn. Care Rehabil.* – 1997. – Vol. 18, N. 4. – P. 338–341.
29. The use of homograft compared to topical antimicrobial therapy in the treatment of second-degree burns of more than 40% total body surface area / J.J. Naoum, K.R. Roehl, S.E. Wolf [et al.] // *Burns*. – 2004. – Vol. 30, N. 6. – P. 548–551.
30. Treatment of severe burns with widely meshed skin autograft and widely meshed skin allograft overlay / J.W. Alexander, B.G. MacMillan, E. Law, D.S. Kittur // *J. Trauma*. – 1981. – Vol. 21, N. 6. – P. 433–438.
31. Microskin grafting in the treatment of extensive burns: a preliminary report / M.L. Zhang, Z.D. Chang, C.Y. Wang [et al.] // *J. Trauma*. – 1988. – Vol. 28, N. 6. – P. 804–807.
32. Cuono, C. Use of cultured autografts and dermal allografts as skin replacement after burn injury / C. Cuono, R. Langdon, J. McGuire // *Lancet.* – 1986. – Vol. 1. – P. 1123–1124.
33. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells / [No authors listed] // *Lancet.* – 1981. – Vol. 1. – P. 75–78.
34. Cultured epidermal autografts and allodermis combination for permanent burn wound coverage / W.L. Hickerson, C. Compton, S. Fletchall, L.R. Smith // *Burns*. – 1994. – Vol.20, Suppl.1. – P. 52–56.
35. Transplanted acellular allograft dermal matrix / S.A. Livesey, D.N. Herndon, M.A. Hollyoak [et al.] // *Transplantation.* – 1995. – Vol. 60, N. 1. – P. 1–9.

36. Wainwright, D.J. Acellular dermal matrix in the management of the burn patient / D.J. Wainwright, S.B. Bury // *Aesthet. Surg. J.* – 2011. – Vol. 31, 7 Suppl. – P. 13–23.

37. Glyderm dermal substitute: clinical application and long-term results in 55 patients / A. Pirayesh, H. Hoeksema, C. Richters [et al.] // *Burns.* – 2015. – Vol. 41, N. 1. – P. 132–144.

38. Clinical effectiveness of dermal substitution in burns by topical negative pressure: a multicenter randomized controlled trial / M. Bloemen, M. van der Wal, P. Verhaegen [et al.] // *Wound Repair. Regen.* – 2012. – Vol. 20, N. 6. – P. 797–805.

39. Deshpande, P. The use of allodermis prepared from Euro skin bank to prepare autologous tissue engineered skin for clinical use / P. Deshpande, D.R. Ralston, S. MacNeil // *Burns.* – 2013. – Vol. 39, N. 6. – P. 1170–1177.

40. Skingineering II: transplantation of large-scale laboratory-grown skin analogues in a new pig model / C. Schiestl, T. Biedermann, E. Braziulis [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2011. – Vol. 27, N. 3. – P. 249–254.

41. The influence of stromal cells on the pigmentation of tissue-engineered dermo-epidermal skin grafts / T. Biedermann, S. Böttcher-Haberzeth, A.S. Klar [et al.] // *Tissue Eng. Part A.* – 2015. – Vol. 21, N. 5–6. – P. 960–969.

42. Bacterial contamination of skin used as a biologic dressing: a potential hazard / W.W. Monafu, S.N. Tandon, R.E. Bradley [et al.] // *JAMA.* – 1976. – Vol. 235, N. 12. – P. 1248–1249.

43. Procurement and transplantation of colonized cadaver skin / M.J. White, J.D. Whalen, J.A. Gould [et al.] // *Am Surg.* – 1991. – Vol. 57, N. 6. – P. 402–407.

44. Hornicek, F.J. *Standards for Tissue Banking* / F.J. Hornicek, J. Woll, D. Kasprisin. – 10th ed. – AATB, McLean, VA, 2002. – 112 p.

45. Sterilisation of skin allograft with gamma irradiation / P. Rooney, M. Eagle, P. Hogg [et al.] // *Burns.* – 2008. – Vol. 34, N. 5. – P. 664–673.

46. Clarke, J.A. HIV transmission and skin grafts / J.A. Clarke // *Lancet.* – 1987. – Vol. 1. – P. 983.

47. Cadaver skin allografts and transmission of human cytomegalovirus to burn patients / G.P. Kealey, J. Aguiar,

R.W. Lewis [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 1996. – Vol. 182, N. 3. – P. 201–205.

48. Herndon, D.N. Cadaver skin allograft and the transmission of human cytomegalovirus in burn patients: benefits clearly outweigh / D.N. Herndon, J.K. Rose // *J Am Coll Surg.* – 1996. – Vol. 182, N. 3. – P. 263–264.

49. Plessinger, R.T. Cytomegalovirus in skin donors / R.T. Plessinger, E.C. Robb, R.J. Kagan. // *Proc AATB.* – 1996. – Vol. 20. – P. 56.

50. Ninnemann, J.L. Prolonged survival of human skin allografts following thermal injury / J.L. Ninnemann, J.C. Fisher, H.A. Frank. // *Transplantation.* – 1978. – Vol. 25, N. 2. – P. 69–72.

51. Temporary skin transplantation and immunosuppression for extensive burns / J.F. Burke, J.B. May, N. Albright [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1974. – Vol. 290, N. 5. – P. 269–271.

52. Long-term allograft survival after short-term cyclosporin treatment in a patient with massive burns / B.M. Achauer, C.W. Hewitt, K.S. Black [et al.] // *Lancet.* – 1986. – Vol. 1. – P. 14–15.

References

1. Peck M., Pressman M.A. The correlation between burn mortality rates from fire and flame and economic status of countries. *Burns.* 2013; 39 (6): 1054–1059.

2. Paramonov B.A., Porembskiy Ya.O., Yablonskiy V.G. *Ozhogi: rukovodstvo dlya vrachey* [Burns: A Guide for Physicians]. Saint Petersburg: SpetsLit Publ., 2000. 488 p. (In Russian).

3. Lumenta D.B., Kamolz L.P., Frey M. Adult burn patients with more than 60% TBSA involved – Meek and other techniques to overcome restricted skin harvest availability – the Viennese concept. *J Burn Care Res.* 2009; 30 (2): 231–242.

4. Böttcher-Haberzeth S., Biedermann T., Reichmann E. Tissue engineering of skin. *Burns.* 2010; 36 (4): 450–460.

5. Kamolz L.P., Lumenta D.B., Kitzinger H.B., Frey M. Tissue engineering for cutaneous wounds: an overview of current standards and possibilities. *Eur Surg.* 2008; 40: 19–26.

6. Herndon D.N., ed. *Total Burn Care.* 4th ed. Elsevier, 2012. 808 p.

7. Herndon D.N. Perspectives in the use of allograft. *J Burn Care Rehabil.* 1997; 18 (1) Pt 2: 6.

8. Kagan R.J., Robb E.C., Plessinger R.T. Human Skin Banking. *Clin Lab Med.* 2005; 25: 587–605.

9. Klasen H.J. *History of Burns.* Rotterdam: Erasmus Publishing, 2004. 632 p.

10. Medawar P.B. Immunity to homologous grafted skin: the relationship between the antigens of blood and skin. *Br J Exp Pathol.* 1946; 27: 15–24.

11. Mirskiy M.B. *Istoriya otechestvennoy transplantologii* [The history of national transplantation]. Moscow: Meditsina Publ., 1985. 240 p. (In Russian).

12. Smirnov S.V., Loginov L.P., Borisov V.S., Rodchenkova E.M. Khirurgicheskoe lechenie tyazhelykh ozhogov na sovremennom etape [Surgical treatment of severe burns at the present stage]. In: Khirurgicheskoe lechenie ozhogov i ikh posledstviy: tez. dokl. mezhhregion. nauch.-prakt. konf., g. N. Novgorod, 6–8 iyunya 2012 g. [Surgical treatment of burns and their consequences: abstracts interregional scientific-practical conference, Nizhny Novgorod, 6–8 June 2012].

Voprosy travmatologii i ortopedii: elektronnyy zhurnal. 2012; 2 (3): 87. Available at: www.vto-journal.ru (In Russian).

13. Chmyrev I.V. *Nekrektomiya u obozhzhennykh: Innovatsionnye podkhody pri okazanii spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi: dis. ... d-ra med. nauk* [Necrosectomy have baked: Innovative approaches in the provision of specialized medical care. Dr. med. sci. diss.]. Saint Petersburg, 2014. 301 p. (In Russian).

14. Bravo D., Rigley T.H., Gibran N., et al. Effect of storage and preservation methods on viability in transplantable human skin allografts. *Burns.* 2000; 26 (6): 367–378.

15. Vloemans A., Middelkoop E., Kreis R. A historical appraisal of the use of cryopreserved and glycerol-preserved allograft skin in the treatment of partial thickness burns. *Burns.* 2002; 28: 16–20.

16. Savel'ev V.I., Kornilov N.V., Kalinin A.V. *Aktual'nye problemy transplantatsii tkaney* [Actual problems of tissue transplantation]. Saint Petersburg: MorsarAV Publ., 2001. 157 p. (In Russian).

17. Pruitt B.A., Levine N.S. Characteristics and uses of biologic dressings and skin substitutes. *Arch Surg*. 1984; 119 (3): 312–322.
18. Ben-Bassat H., Chaouat M., Segal N., et al. How long can cryopreserved skin be stored to maintain adequate graft performance? *Burns*. 2001; 27 (5): 425–431.
19. Hermans M. Preservation methods of allografts and their influence on clinical results in partial thickness burns. *Burns*. 2011; 37 (5): 873–881.
20. Fahmy F.S., Navsaria H.A., Frame J.D., et al. Skin graft storage and keratinocyte viability. *Br J Plast Surg*. 1993; 46 (4): 292–295.
21. Mackie D. The Euro skin bank: development and application of glycerol-preserved allografts. *J Burn Care Rehabil*. 1997; 18 (1): Pt. 2. 7–9.
22. Saegeman V., Ectors N., Lismont D., et al. Short- and long-term bacterial inhibiting effect of high concentrations of glycerol used in the preservation of skin allografts. *Burns*. 2008; 34 (2): 205–211.
23. Richters C.D., Hoekstra M.J., van Baare J., et al. Immunogenicity of glycerol-preserved human cadaver skin in vitro. *J Burn Care Rehabil*. 1997; 18 (3): 228–233.
24. Atiyeh B., Hayek S., Gunn S. New technologies for burn wound closure and healing – Review of the literature. *Burns*. 2005; 31 (8): 944–956.
25. Garfein E.S., Orgill D.P., Pribaz J.J. Clinical applications of tissue engineered constructs. *Clin Plast Surg*. 2003; 30 (4): 485–498.
26. Greaves N., Lgbal S., Morris J., et al. Acute cutaneous wounds treated with human decellularised dermis show enhanced angiogenesis during healing. *PLoS One*. 2015; 10 (1): e0113209.
27. Shevchenko R.V., James S., James E. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *J R Soc Interface*. 2010; 7 (43): 229–258.
28. Rose J.K., Desai M.H., Mlakar J.M., et al. Allograft is superior to topical antimicrobial therapy in the treatment of partial-thickness scald burns in children. *J Burn Care Rehabil*. 1997; 18 (4): 338–341.
29. Naoum J.J., Roehl K.R., Wolf S.E., et al. The use of homograft compared to topical antimicrobial therapy in the treatment of second-degree burns of more than 40% total body surface area. *Burns*. 2004; 30 (6): 548–551.
30. Alexander J.W., MacMillan B.G., Law E., Kittur D.S. Treatment of severe burns with widely meshed skin autograft and widely meshed skin allograft overlay. *J Trauma*. 1981; 21 (6): 433–438.
31. Zhang M.L., Chang Z.D., Wang C.Y., et al. Microskin grafting in the treatment of extensive burns: a preliminary report. *J Trauma*. 1988; 28 (6): 804–807.
32. Cuono C., Langdon R., McGuire J. Use of cultured autografts and dermal allografts as skin replacement after burn injury. *Lancet*. 1986; 1: 1123–1124.
33. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *Lancet*. 1981; 1: 75–78.
34. Hickerson W.L., Compton C., Fletchall S., Smith L.R. Cultured epidermal autografts and allodermis combination for permanent burn wound coverage. *Burns*. 1994; 20 Suppl 1: 52–56.
35. Livesey S.A., Herndon D.N., Hollyoak M.A., et al. Transplanted acellular allograft dermal matrix. *Transplantation*. 1995; 60 (1): 1–9.
36. Wainwright D.J., Bury S.B. Acellular dermal matrix in the management of the burn patient. *Aesthet Surg J*. 2011; 31 (Suppl. 7): 13–23.
37. Pirayesh A., Hoeksema H., Richters C., et al. Glyderm dermal substitute: clinical application and long-term results in 55 patients. *Burns*. 2015; 41 (1): 132–144.
38. Bloemen M., van der Wal M., Verhaegen P., et al. Clinical effectiveness of dermal substitution in burns by topical negative pressure: a multicenter randomized controlled trial. *Wound Repair Regen*. 2012; 20 (6): 797–805.
39. Deshpande P., Ralston D.R., MacNeil S. The use of allodermis prepared from Euro skin bank to prepare autologous tissue engineered skin for clinical use. *Burns*. 2013; 39 (6): 1170–1177.
40. Schiestl C., Biedermann T., Braziulis E., et al. Skingeneering II: transplantation of large-scale laboratory-grown skin analogues in a new pig model. *Pediatr Surg Int*. 2011; 27 (3): 249–254.
41. Biedermann T., Böttcher-Haberzeth S., Klar A.S., et al. The influence of stromal cells on the pigmentation of tissue-engineered dermo-epidermal skin grafts. *Tissue Eng Part A*. 2015; 21 (5-6): 960–969.
42. Monafo W.W., Tandon S.N., Bradley R.E., et al. Bacterial contamination of skin used as a biologic dressing: a potential hazard. *JAMA*. 1976; 235 (12): 1248–1249.
43. White M.J., Whalen J.D., Gould J.A., et al. Procurement and transplantation of colonized cadaver skin. *Am Surg*. 1991; 57 (6): 402–407.
44. Hornicek F.J., Woll J., Kasprisin D. *Standards for Tissue Banking*. 10th ed. AATB, McLean, VA, 2002. 112 p.
45. Rooney P., Eagle M., Hogg P., et al. Sterilisation of skin allograft with gamma irradiation. *Burns*. 2008; 34 (5): 664–673.
46. Clarke J.A. HIV transmission and skin grafts. *Lancet*. 1987; 1: 983.
47. Kealey G.P., Aguiar J., Lewis R.W., et al. Cadaver skin allografts and transmission of human cytomegalovirus to burn patients. *J Am Coll Surg*. 1996; 182 (3): 201–205.
48. Herndon D.N., Rose J.K. Cadaver skin allograft and the transmission of human cytomegalovirus in burn patients: benefits clearly outweigh. *J Am Coll Surg*. 1996; 182 (3): 263–264.
49. Plessinger R.T., Robb E.C., Kagan R.J. *Cytomegalovirus in skin donors*. Proc. AATB. 1996; 20: 56 p.
50. Ninnemann J.L., Fisher J.C., Frank H.A. Prolonged survival of human skin allografts following thermal injury. *Transplantation*. 1978; 25 (2): 69–72.
51. Burke J.F., May J.B., Albright N., et al. Temporary skin transplantation and immunosuppression for extensive burns. *N Engl J Med*. 1974; 290 (5): 269–271.
52. Achauer B.M., Hewitt C.W., Black K.S., et al. Long-term allograft survival after short-term cyclosporin treatment in a patient with massive burns. *Lancet*. 1986; 1: 14–15.