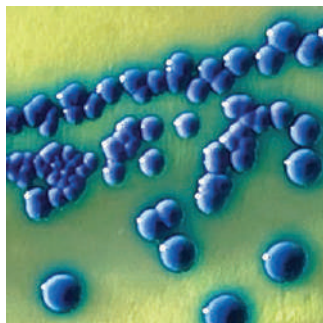




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:

Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)52-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 04.08.2026

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Игорь Викторович Чеботарь (НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2026.

Содержание

Болезни и возбудители

- Шаповалова В.В., Шайдуллина Э.Р., Шипулин Г.А., Эйдельштейн М.В.
4 Анализ таксономической структуры рода *Stenotrophomonas* на основе геномных данных
- Андреев В.А., Привольнев В.В., Родин А.В., Новиков И.А., Голуб А.В.
13 Местное лечение раневой инфекции: что нового за последнее десятилетие?
- Григорян Д.А., Горбачева А.А., Мацвай А.Д.
25 Современные представления о роли вирусов как этиологического фактора сепсиса
- Домблдес Э.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Киян Т.А., Жуховицкий В.Г., Гущин В.А., Кондратьева Е.И.
50 Этиологическая структура инфекций респираторного тракта у пациентов различных возрастных групп с первичной цилиарной дискинезией

Антимикробные препараты

- Резолюция по итогам круглого стола
64 Пневмонии. От пенициллина до наших дней: что изменилось за последние сто лет
- Зырянов С.К., Бондарева И.Б., Пуцман Г.А., Ченкуров М.С., Савоцкая А.М., Коваль В.Р.
72 Исследования фармакокинетики и фармакодинамики линезолида у недоношенных новорожденных

Антибиотикорезистентность

- Кузьменков М.Ю., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
81 Методы машинного обучения в прогнозировании антибиотикорезистентности
- Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Рачина С.А.
92 Роль мониторинга применения системных антимикробных препаратов в профилактике селекции лекарственной устойчивости

Опыт работы

- Фалалеева С.О., Ахмедова Э.И., Кирпичева А.В., Новикова Т.О., Курамшина В.Р., Желтова А.Р., Саушкина А.М.
103 Мониторинг этиологической структуры внебольничных инфекций мочевых путей и антибиотикорезистентности ведущего уропатогена – *Escherichia coli* у детей и подростков в Красноярском крае
- Полякова Е.А., Мательский Н.А., Горбич О.А., Горбич Ю.Л., Солнцева А.В.
108 Иммуногенетические предикторы тяжелого течения сепсиса: роль функциональных полиморфизмов
- Салмин А.В., Семенова О.В., Турсунова Н.В., Емельянова Е.П.
124 Микробиом нижних дыхательных путей у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией
- Симончик М.В., Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Тапальский С.Д.
131 Антимутантная активность комбинации колистина и рифаксимины при селективной деконтаминации кишечника: валидация в динамической проточной системе

Местное лечение раневой инфекции: что нового за последнее десятилетие?

Андреев В.А.¹, Привольнев В.В.², Родин А.В.¹, Новиков И.А.¹, Голуб А.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

² ООО «МВС-МЕД», Москва, Россия

Контактный адрес:

Владислав Андреевич Андреев

Эл. почта: v.a.andreev2000@gmail.com

Ключевые слова: раны, раневые инфекции, местная терапия, антимикробная терапия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Местное лечение раневых инфекций остается предпочтительным способом терапии, снижающим риск нежелательных системных лекарственных реакций при обеспечении высоких терапевтических концентраций в тканях раны. Настоящая статья представляет собой анализ клинических исследований местной терапии острых и хронических ран за последнее десятилетие с комментариями о ценности этих данных с точки зрения реальной клинической практики, рекомендациями практикующим специалистам по лечению ран, предположениями о направлениях поиска путей борьбы с раневыми инфекциями. Здесь не обсуждаются более известные рутинные практики, полностью или частично сохраняющие свою актуальность с конца прошлого века, также не рассматриваются средства, ускоряющие регенерацию и эпителизацию в ране.

Review

Local treatment of wound infection: what's new in the last decade?

Andreev V.A.¹, Privolnev V.V.², Rodin A.V.¹, Novikov I.A.¹, Golub A.V.¹

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² «MVS-MED» LLC, Moscow, Russia

Contacts:

Vladislav A. Andreev

E-mail: v.a.andreev2000@gmail.com

Key words: wounds, wound infections, local therapy, antimicrobial therapy.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Local treatment of wound infections remains the preferred method of therapy, reducing the risk of adverse systemic reactions while providing high therapeutic concentrations in wound tissues. This article is an analysis of clinical studies of local therapy of acute and chronic wounds over the past decade with comments on the value of these data from the point of view of real clinical practice, recommendations to practitioners in the treatment of wounds, assumptions about the directions of finding ways to combat wound infections. The more well-known routine practices that have remained fully or partially relevant since the end of the last century are not discussed here, nor are the means that accelerate regeneration and epithelialization in the wound.

Роль инфекции в течении раневого процесса и базовые методы борьбы с ней

Инфекции ран кожи и более глубоких мягких тканей распространены повсеместно и могут быть вызваны бактериями, грибами или вирусами. Грибковые и вирусные раневые инфекции встречаются достаточно редко и имеют ограниченное значение лишь для некоторых видов ран (чаще ожоговых). Поэтому этиотропная терапия раневой инфекции – это, как правило, антибактериальная терапия. К распространенным бактериям, вызывающим раневые инфекции, относятся *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus spp.*, в меньшей степени – энтеробактерии, *Pseudomonas aeruginosa* и неспорообразующие

анаэробы. При этом возможны значительные вариации качественных характеристик микробного пейзажа в зависимости от локализации и первопричины появления раны, места (вне- или внутрибольнично) развития инфекции [1].

Патофизиология раневой инфекции сложна и тесно связана с эволюцией воспалительной и иммунной реакции организма на повреждение [2]. В фазе воспаления гранулоциты способствуют очищению раны, удаляя микроорганизмы, но незавершенное очищение приводит к длительному воспалению, которое ухудшает регенера-

цию. Присутствие бактерий и эндотоксинов в ране повышает уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкины и фактор некроза опухоли-альфа), увеличивает активность матриксных металлопротеаз в раневом ложе [3]. Неспособность иммунной системы ослабить воспалительную реакцию, вызванную инфекцией, приводит к задержке заживления тканей. Длительное воспаление препятствует переходу ран в пролиферативную фазу заживления (3 фаза по Кузину), задерживая эпителизацию и предрасполагая к хроническому течению. Сегодня под хронической раной понимают рану, не заживающую в течение 8 недель независимо от причины задержки. Традиционно из числа хронических ран включают ожоги большой площади [4].

Практически все раны являются колонизированными, но лишь часть из них определяется как инфицированные (с текущим инфекционным процессом), причем в реальной практике это происходит скорее на основании клинической картины, а не микробиологического исследования. Тем не менее, исследования показали, что количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в ране как правило коррелирует с клиническими характеристиками. Так, раны, содержащие $> 10^5$ КОЕ на 1 г раневой ткани, не заживали, в то время как раны с содержанием $< 10^5$ КОЕ успешно закрывались. Количество КОЕ $\geq 10^6$ на 1 мл раневого экссудата также значительно повышает риск инфицирования [5]. Таким образом, определение количества КОЕ еще может рассматриваться в качестве критерия раневой инфекции, но в настоящее время установлено, что дело не только в количестве микробных тел.

С определенного момента бактерии в ране не существуют в виде разрозненных (отдельных) микробных тел, а образуют особые сообщества – биопленки – одну из наиболее важных причин возникновения труднозаживающих (хронических) ран. Частота образования биопленки при хронических ранах отмечается в 60–80% случаев. Биопленка, являющаяся обычной формой существования и сосуществования микробов, представляет собой высоко насыщенное микроорганизмами полимерное вещество, которое обеспечивает экспоненциально повышенную устойчивость последних к любым противомикробным препаратам (биоцидам) по сравнению с планктонными формами микробов [6]. Биопленки обеспечивают бактериям в ране защиту от неблагоприятных внешних факторов (высушивание, клеточные и гуморальные механизмы защиты макроорганизма, биоциды), а также способствуют усвоению и концентрации питательных веществ, удалению продуктов метаболизма. Это «общегитие» бактерий позволяет им успешно «общаться» и взаимодействовать, осуществляя перенос и регуляцию экспрессии генов. Полимикробная среда внутри биопленки способствует синергии, а невирулентные штаммы могут стать вирулентными и вызвать дальнейшее повреждение тканей [7]. Продукция бактериями ферментов и токсинов наряду с гипервоспалительным состоянием (локальным или системным) создает дисбаланс защитных систем макроорганизма, что в конечном

итоге благоприятствует физиологическим процессам бактерий [6, 7].

К сожалению, в настоящее время не существует широко распространенных стандартизированных, экономических и простых в использовании методов обнаружения присутствия биопленок в ране или их биомаркеров. При этом результаты физикального обследования, которые многие используют для предположения о наличии биопленки, помимо наличия самой незаживающей раны, довольно неспецифичны: слизистый/липкий, блестящий слой на поверхности раневого ложа, который может быстро восстановиться после удаления. Бактериологическое исследование мазков может давать ложноотрицательные результаты при сформированной бактериальной биопленке [8].

В теории возможно проводить исследования поверхностных белков биопленки, однако, на практике такой подход едва ли реализуем из-за относительной сложности и дороговизны [9]. Изучаются другие методы и визуализационные техники, которые могут показать наличие биопленок (тест с кристаллическим фиолетовым или приборы для определения трансэпидермальной потери воды), но маловероятно, что они когда-либо войдут в повседневную практику. Сканирующая электронная микроскопия получила широкое признание для диагностики биопленок, но лишь в исследовательских условиях.

Поэтому, ввиду отсутствия доступного рутинного диагностического теста врачи просто предполагают наличие биопленки, когда сталкиваются с трудноизлечимой стойкой или ухудшающейся инфицированной раной. Справедливости ради необходимо отметить, что врач, в сущности, оказывается прав, но как это предположение влияет или изменяет подход к местной терапии?

Пока множества предложенных методов лечения раневой инфекции с биоплёнкой не могут быть рекомендованы международными медицинскими сообществами из-за нехватки масштабных высококачественных проспективных рандомизированных контролируемых исследований. Сегодня доступны для ознакомления результаты отдельных работ, в которых изучались как стандартные, так и довольно оригинальные стратегии борьбы с биоплёнками, включая физические (нетепловая плазма, электроантисептическая и фотодинамическая терапия), химические (ионы серебра, и йода, хлорноватистая кислота) и биологические (личинки, мед, пробиотики, бактериофаги, противомикробные пептиды, ингибиторы бактериального «чувства кворума» (quorum sensing), ингибиторы жизненного цикла биопленки) методы воздействия [8, 10].

Необходимо отметить, что раневые инфекции достаточно часто лечат системными антибиотиками, хотя адекватная хирургическая обработка и местная доставка противомикробных препаратов представляется более оптимальным подходом, обеспечивающим терапевтический эффект именно в очаге, сводя к минимуму возможные нежелательные лекарственные явления системных препаратов [11]. Но именно этими важнейшими

этапами лечения нередко пренебрегают или выполняют их неадекватно. Справедливости ради стоит заметить, что хирургическая обработка не всегда может быть выполнена по целому ряду причин и местная терапия острых инфицированных ран может выходить на первый план значимости в лечении.

При этом необходимо понимать, что несмотря на множество опций, хирургическая санация по-прежнему остается базовым, надежным и недорогим методом лечения и удаления биопленок. Иссечение некротизированных или маложизнеспособных тканей, а также плотной грануляционной ткани позволяет создать свежее раневое ложе, которое доступно для обработки эффективными местными противомикробными препаратами, с большими шансами на заживление по сравнению с хронической раной, в которой ранее сформировалась биопленка [10].

Многие научные центры, занимающиеся хирургией, разработали собственные уникальные методы лечения ран. Однако существует лишь несколько протоколизированных подходов, которые были подробно представлены в международных публикациях. Одним из таких методов является метод «подготовки раневого ложа» (Wound bed preparation), который был впервые опубликован в 2000 г. и с тех пор претерпел несколько редакций, последняя из которых датирована 2021 г. [12]. Этот подход разбивает уход за раной и подготовку раневого ложа на 10 отдельных этапов. Эти пункты включают в т.ч. терапию основной причины раны с обеспечением адекватного кровоснабжения, лечение общих заболеваний пациента, многозадачный местный уход с обязательным подробным документированием динамики раневого процесса.

Каждая следующая редакция предлагала все более детальные стратегии, например, использование портативного доплерографа в исследовании дистальной сосудистой сети для быстрой клинической оценки артериального кровоснабжения и тому подобные точечные инновации. Однако отсутствие повсеместного внедрения сложной и многоступенчатой стратегии по основным направлениям сводит на нет и дополнительные опции. Ведь без выполнения базовых принципов введение точечных улучшений не приведет к желаемому результату. Вторым системным подходом, который был широко освещен и внедрен в различных системах здравоохранения, является система TIMERS (последний пересмотр в 2019 г.). Метод включает: контроль состояния тканей (Т), купирование воспаления и инфекции (И), создание влажной среды (М) в ране, создание оптимальных условий для заживления краев (Е) раны, ускорение регенерации (R) и влияние на социальные (S) факторы пациента [13]. Новизна данных подходов заключается в основном в систематизации ранее имевшихся знаний и структурном изложении удобном для обучения. Важным аспектом в обоих подходах является акцент на плановой оценке.

По большинству положений подобных систем есть полное понимание со стороны хирурга и организато-

ров здравоохранения. Они вполне реализуемы при командном подходе к лечению пациента в составе хирурга (в т.ч. сосудистого), фармаколога, администратора, клинического психолога и др. Однако какие именно терапевтические средства будут оптимальными для борьбы с инфекцией, остается не озвученным как в локальных протоколах, так и в национальных рекомендациях.

Антисептические и физиологические, гипо- и гипертонические растворы, различные перевязочные материалы, средства для терапии отрицательным давлением, ирригаторы, а также местные противомикробные препараты составляют по общепризнанному мнению основу для адекватного лечения раны [14]. Но знание того, какие именно составляющие отдельных продуктов имеют критическое значение для лечения конкретной раны, остается неким белым пятном и не прописано в регулирующих документах. При всей очевидности зависимости выбора препарата от фазы раневого процесса (воспаление/инфекция, регенерация/пролиферация, эпителизация/реорганизация) лишь отдельные публикации и научные работы предлагают такое дискретное использование имеющихся топических препаратов. В настоящей статье мы сосредоточимся только на раневой инфекции и не будем рассматривать рекомендации по прочим фазам жизненного цикла раны.

Что нового в лечении раневой инфекции?

Поиск в открытых источниках выявил значительное преобладание исследований, посвященных лечению хронических ран, поскольку большинство клинических исследований острых ран скорее сосредоточены на первичной конечной точке заживления, а не на точке купирования инфекционного процесса. Т.е. острые раны являются скорее «полигоном» исследования средств для регенерации. Однако предположим здесь и некоторое лукавство со стороны разработчиков, т.к. острые раны после хирургической обработки с высокой степенью вероятности заживут и без сложных биомолекул регенерации, а на лечение хронических ран этих препаратов может уйти столько, что не будет продемонстрирована экономическая выгода терапии. Ниже приведены препараты и активные компоненты, которым были посвящены клинические исследования последних лет.

Ионы серебра

Сульфадиазин серебра и другие средства на основе ионов серебра остаются стандартной терапией (СТ) раневых и ожоговых инфекций, с которыми в большинстве зарубежных клинических исследований сравнивают препарат-кандидат. Инновационная «ионная терапия» эволюционировала из «терапии препаратами серебра» и включает в себя импрегнированные серебром повязки, гидроволокно и гидрогелевые повязки, обеспечивающие устойчивое высвобождение ионов для лечения инфекции. Гидроволокно одних повязок удерживает влагу для лучшего заживления ран, обеспечивая при этом постоянное поступление серебра в раневое ложе, другие

повязки на основе гидрогеля впитывают воду, проницаемы для кислорода и нутриентов, медленно растворяются и обеспечивают непрерывное поступление препарата в рану [15–17].

Таким образом, к традиционным серебросодержащим топическим препаратам добавились ионные, на основе современного перевязочного материала – кандидаты на новый стандарт лечения раневой инфекции. Не новое по сути, но хорошо оптимизированное старое с добавленными свойствами может быть рекомендовано сегодня в качестве стартовой терапии раневой инфекции.

Противомикробные пептиды

Противомикробные пептиды (ПМП) являются фундаментальной частью системы врожденного иммунного ответа и отвечают за уничтожение патологических микроорганизмов внутри организма хозяина. Они способствуют образованию антигенпрезентирующих клеток и фагоцитозу этих микроорганизмов, а также играют важную роль в защите организма и модуляции воспалительных сигналов. ПМП широко распространены в природе, могут быть выделены или сконструированы для борьбы с раневыми инфекциями, однако, местное их применение в клинической практике пока мало распространено.

В единственном многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании сравнили применение различных концентраций (1, 2 и 5%) спрея с ПМП (песелеганан, PL-5) для наружного применения и СТ (1% сульфадиазина серебра) у пациентов с кожными раневыми инфекциями [18]. PL-5 – химически синтезированный α -спиральный ПМП, содержащий 26 аминокислотных остатков. В ходе доклинических исследований он продемонстрировал широкий спектр антибактериальной активности как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий. В клиническом исследовании пациентам ежедневно меняли повязки с интервальным забором материала из раны в течение 7 дней. В некоторых ранах, обработанных PL-5, наблюдалось уменьшение экссудата, гноя, гиперемии, воспаления и отека, однако ни в одной из групп не было статистически значимых различий с точки зрения общей клинической эффективности (включая эрадикацию возбудителей, рецидивы и суперинфекцию).

В метаанализе, проведенном в 2022 г. по результатам исследований в 16 странах оценивалась мазь с полимиксином-В. Обобщенные результаты продемонстрировали усиленную элиминацию бактерий в ожоговых ранах с отношением рисков (ОР) 3,93 (95% ДИ: 2,28–6,79, $p < 0,001$), а в 2 исследованиях было продемонстрировано более быстрое достижение чистого раневого ложа в исследуемой группе (на 6 дней раньше, $p = 0,0012$) [19].

В одном клиническом исследовании была изучена эффективность ПМП при лечении хронических ран. Активная форма ПМП кателицидина (LL-37) в форме крема наносилась на язву диабетической стопы в ходе

проспективного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования с участием 25 пациентов. Участникам было рекомендовано наносить крем с LL-37 или плацебо два раза в неделю в течение 4 недель. Клиническую оценку ран производили на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни в которые индекс грануляций был достоверно и значительно выше в группе применения LL-37. По результатам исследования установлено, что применение крема с LL-37 повышало частоту заживления ран при инфекциях средней степени тяжести, но не приводило к снижению уровней IL-1 α и TNF- α , а также количества колонизирующих аэробных бактерий [20].

К сожалению, привлечению в исследования и успешному внедрению в клиническую практику ПМП препятствует известная цитотоксичность некоторых их представителей (например, нефро- и нейротоксичность полимиксинов). Ни один новый ПМП не был одобрен FDA для клинического применения в качестве противомикробного препарата, начиная с даптомицина в 2003 г., который не выпускается в форме для наружного применения. Несмотря на это, исследования ПМП по-прежнему выглядят многообещающими, поскольку они обладают выраженными антибактериальными свойствами на фоне незначительных темпов развития резистентности микроорганизмов к ним.

Электроантисептическая терапия

Беспроводные электроантисептические повязки (БЭП) – новая разработка в области ухода за ранами, которая разрушает биопленки или предупреждает их развитие [21]. Эти повязки воздействуют за счет ионов серебра и цинка, вызывая образование супероксидных анион-радикалов с помощью электрического поля. Повязки одноразовые, легко переносятся и не требуют внешнего источника питания. Кроме того, у БЭП отсутствуют риски развития бактериальной резистентности [22].

В проспективном рандомизированном контролируемом одноцентровом исследовании такую повязку сравнивали со СТ (сульфадиазин серебра, топические антибиотики, хлоргексидин и стандартные перевязочные материалы) для лечения ожоговых ран. У 38 человек в день включения и на 7-й день были взяты образцы для гистологического исследования, сканирующей электронной микроскопии биопленки и количественного бактериологического анализа. Установлено, что в 52% случаев применения БЭП образование биопленки в ожоговых ранах не произошло, в то время как в группе СТ только 25% ран оставались без биопленки. Таким образом данный метод лечения достоверно ($p < 0,05$) и значительно снизил частоту образования биопленки [21].

Несмотря на дефицит клинических исследований в поддержку БЭП, эта методика представляется воспроизводимой и масштабируемой, что позволяет предположить возможность широкого ее использования в составе аптек для служб удаленных от центров медицинской помощи, а также для амбулаторного и домашнего применения.

Повязки с бактериофагами

Бактериофаги (фаги) – видоспецифичные вирусы, которые проникают и размножаются внутри бактериальных клеток с последующим их разрушением. Интерес к использованию вирусов в качестве местного противомикробного средства возник довольно давно [23].

Клинические исследования в области фаготерапии раневых инфекций во всем мире остаются весьма ограниченными. В нашей стране есть огромный опыт фаготерапии, он может и должен быть направлен на создание эффективного топического препарата для раневой инфекции. Тем не менее, бактериофаги уже несколько десятилетий распространены среди «перспективных» средствах для топической терапии раневой инфекции. Суперспецифичность фагов к штаммам возбудителей приводит к неоднозначным результатам. В отсутствии программ диагностики раневой инфекции, фаготипирования, и архивирования применение фагов носит бессистемный характер. Как следствие, клиницисты видят то высокую эффективность терапии и гадают какое из средств лечения в комбинации это вызвало, то полное отсутствие результата, когда фаг не встречает целевую бактерию, что чаще происходит при хронической инфекции. К существенным недостаткам метода можно отнести высокую стоимость фаготерапии с учетом эпидемиологической ситуации в конкретном лечебном учреждении. В настоящее время не существует возможности быстро и эффективно масштабировать эту процедуру с уровня отдельного стационара на всю систему здравоохранения.

В общую картину фаготерапии инфицированных ран могут вмешиваться и труднопрогнозируемые факторы, такие как производственный процесс. Так, одно из сравнительных исследований было остановлено из-за недостаточной эффективности фаговой повязки, что клинически выразилось в значительной задержке в достижении основной конечной точки – устойчивого снижения бактериальной нагрузки. Пациенты, получавшие повязку с СТ (сульфадиазин серебра), достигли конечной точки за 4 дня против 12 дней в исследуемой группе [24]. Выяснилось, что из-за неожиданного влияния производства концентрация фагов в повязке оказалась ниже планируемой на 10^3 , что негативно сказалось на эффективности последней.

Смеем предположить, что реальная перспектива решения «фагового» вопроса может находиться в несколько иной известной в настоящий момент плоскости. Практическому здравоохранению нужны не сами фаги, а скорее их продукты – эндолизины (фаголизины). Это ферменты фагов, которые обладают не такой узкой специфичностью (могут быть эффективны одновременно в отношении и грамположительных, и грамотрицательных возбудителей, в т.ч. и штаммов со множественной устойчивостью к антибиотикам) и способны даже в малых концентрациях выполнять функцию «биологической антисептики». Топические препараты эндолизинов уже создаются и особенно интересными представляются разработки от коллектива отечественного центра «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» [25].

Импрегнированные повязки

Как известно, повязка сама по себе способна в значительной степени влиять на течение раневого процесса, выполняя роль физического фактора антисептики или создавая/поддерживая благоприятную для заживления среду. Импрегнированные повязки по задумке должны сочетать положительные свойства самой повязки с медикаментозным воздействием того или иного вещества. Т.е. это своего рода «добавленные» положительные свойства, которые, гипотетически, ускоряют заживление.

Подтверждение гипотезы получено в многоцентровом рандомизированном проспективном сравнительном открытом исследовании адсорбирующих повязок с октенидином и повязок с ионами серебра для лечения хронических язв нижних конечностей. Скорость заживления в группе октенидина была в 6,87 раза выше, чем в группе сравнения. Через 8 недель в группе повязок с серебром среднее процентное уменьшение размера раны составило 14%, тогда как в группе октенидина это значение составило 58% [26]. Также показано, что повязка, пропитанная октенидином и гиалуроном, справлялась с инфекцией аналогично повязке с ионами серебра, но в большей степени уменьшала размер раны ($p=0,04$). Других статистически значимых различий в оцениваемых параметрах между двумя группами выявлено не было. Важно, что все участвовавшие в исследовании врачи выразили удовлетворение обоими продуктами [27].

В многоцентровом проспективном рандомизированном сравнительном открытом клиническом исследовании повязки с хитозаном (натуральный полисахарид, получаемый из хитина) значительно улучшали исходы заживления хронических ран. В общей сложности 90 пациентов с незаживающими хроническими ранами, в том числе пролежнями, сосудистыми язвами и язвами диабетической стопы получали лечение с использованием хитозановой повязки нового поколения или традиционной марлевой повязки с вазелином в качестве СТ. В качестве конечных точек были выбраны уменьшение площади раны, а также уменьшение боли при смене повязки, уровень раневого экссудата, глубина раны и продолжительность лечения. Через 4 недели лечения площадь раны в экспериментальной группе значительно уменьшилась (на $65,97 \pm 4,48\%$ против $39,95 \pm 4,48\%$ в контрольной группе). Тем не менее, средняя продолжительность лечения в группе повязок с хитозаном составила $27,31 \pm 5,37$, а в группе СТ – $27,09 \pm 6,44$ дней [28].

Представляет интерес идея повязки из диалкилкарбамоилхлорида (DACC), покрытой гидрофобным производным жирных кислот, которое физически способно связывать бактерии и удалять их механически при смене повязки соответственно [29]. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 40 пациентов повязки с DACC значительно снижали бактериальную нагрузку в инфицированных язвах нижних конечностей по сравнению с повязкой с ионами серебра (на 73,1 и 41,6% соответственно, $p < 0,00001$) [30].

Таким образом, единственной инновацией за 10 лет в группе импрегнированных повязок стало добавление или относительно нового биокомпонента (хитозан, гиалуроновая кислота, жирные кислоты и др.) к собственно повязке (матрице), или уже хорошо известного антимикробного компонента, использовавшегося ранее в виде мази (сульфадиазин серебра, продукты пчеловодства). Стоит ожидать, что появление более сложных повязок, вероятно, улучшит результаты лечения ран.

Местное орошение

Исторически в лечении ран использовалось их орошение лечебными растворами и в последнее время предложено использовать ряд жидких лекарственных форм. Полигексаметилбигуанид (ПГБГ) связывается с плазматическими мембранами бактерий и, увеличивая их проницаемость, вызывает потерю низкомолекулярных растворенных веществ с разрывом мембраны микробной клетки [31]. Однако два рандомизированных контролируемых исследования показали, что ПГБГ не приводит к значительному снижению бактериальной нагрузки при варикозных язвах и при ранах после кардиохирургических вмешательств, что является одним из редких случаев демонстрации клинической неэффективности нового перспективного препарата.

В двойном слепом исследовании с участием 54 пациентов была изучена эффективность нового «антибиопленочного» очищающего средства и геля для снижения бактериальной нагрузки при лечении труднозаживающих ран. Предложенные составы содержат поверхностно-активное вещество (ПАВ) и этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) для разрушения биопленок, а также описанный выше ПГБГ для уничтожения бактерий. Труднозаживающие раны фотографировали, измеряли и оценивали бактериальную нагрузку с помощью флуоресцентной визуализации еженедельно в течение четырех недель. Наблюдалась выраженная тенденция в пользу нового «антибиопленочного» очищающего средства и геля для снижения бактериальной нагрузки. Также в данной группе наблюдалось значительное снижение ($p < 0,05$) бактериальной нагрузки ниже 10^4 КОЕ/г [32]. Необходимо принять во внимание, что орошение, как правило, не является финалом манипуляций в ране для лечения раневой инфекции. После орошения рана должна быть закрыта повязкой и, в таком случае, определение роли именно препарата для орошения в этой терапевтической паре не просто. А если еще это сложная повязка из раздела выше?

В небольшом рандомизированном двойном слепом пилотном исследовании с участием 16 пациентов было выявлено, что орошение гипохлоритом натрия (ГХН) снижает бактериальную нагрузку и способствует заживлению всех типов ран. В исследовании проводили физические измерения ран и флуоресцентную визуализацию для оценки бактериальной нагрузки. Ежедневно рану промывали либо физиологическим раствором (ФР), либо гипохлоритом натрия (ГХН). У пациентов, получавших ГХН, площадь раны уменьшилась в большей степени,

чем у пациентов, получавших ФР. Хотя первая фаза исследования не была рассчитана на демонстрацию преимуществ одного из препаратов, наблюдалась положительная тенденция в пользу ГХН. Кроме того, в группе, получавшей ГХН, наблюдалось более выраженное снижение бактериальной нагрузки [33].

В настоящее время доступные коммерческие растворы для орошения содержат антисептики и ПАВ. Некоторые составы отличаются в России и зарубежом, но, вероятно, одинаково эффективны и безопасны. В любом случае, орошение (и простым физиологическим раствором в том числе) доказанно снижает бактериальную нагрузку и соответствует концепции ведения раны во влажной среде. Простота составов коммерческих растворов и ставка на действие комбинации ПАВ с антисептиком может навести пытливого специалиста на мысль об использовании обычного мыла для туалета раны с целью снижения затрат на лечение.

Фотодинамическая терапия (ФДТ)

Бактериальные и грибковые возбудители могут быть восприимчивы к активным формам кислорода [34]. Один из методов доставки последнего заключается в нанесении химических веществ-предшественников в гидрогелях на рану и их активации видимым светом (чаще всего красным светом с длиной волны 620 нм) [35]. Исследование с участием 32 пациентов показало, что ФДТ значительно снижает бактериальную нагрузку в инфицированных язвах стопы и способствует лучшему заживлению ран. В отличие от группы плацебо, у пациентов в группе, получавшей лечение, наблюдалось снижение бактериальной нагрузки сразу после лечения. Через 3 месяца в группе пациентов, которые страдали хроническими язвами на ногах и получали лечение ФДТ, полное заживление наблюдалось у 50%, по сравнению с 12% в группе плацебо [36].

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 62 пациентов изучали 3 дозировки (0,10, 0,30 и 0,50%) катионного производного фталоцианина цинка (RPL068), активированного красным светом, показав, что две наиболее концентрированные дозы значительно снижали микробную нагрузку. Наблюдалось дозозависимое снижение общей бактериальной нагрузки ($-1,92 \pm 1,21$, $-2,94 \pm 1,6$, и $-3,0 \pm 1,82$ Log-КОЕ/мл для 0,10, 0,30 и 0,50% RPL068 по сравнению с $-1,00 \pm 1,02$ Log-КОЕ/мл для плацебо) сразу после облучения с постепенным угасанием эффекта [37].

Относительный дефицит данных о роли ФДТ в лечении инфекций не позволяет сегодня рекомендовать метод для рутинного лечения всех ран, но может быть рассмотрен для наиболее сложных хронических ран при невозможности выполнить адекватную хирургическую обработку.

Резорбируемые материалы

Гидрогели, состоящие из полимерной решетки, удерживающей большое количество воды с растворенными в

ней полезными компонентами, были предложены для лечения ран в последнее время. В эксперименте гидрогель, сочетающий в себе pH-буферную систему из кислоты, ее сопряженного основания и ПАВ (бензалкония хлорид) успешно разрушал структуру биопленок и лизировал микробные клетки в ней [38]. В нескольких клинических исследованиях изучалось влияние рассасывающихся материалов на хронические раны, однако гидрогель с хлорамином и гидрогель с пирфенидоном не превосходили СТ при лечении диабетических язв стоп [39].

Подобные продукты не нашли пока широкого применения в хирургической практике, но теоретически могут быть востребованными в будущем для СТ инфекционных осложнений ортопедических операций, где необходимо длительное действие антисептика без возможности выполнять обширные хирургические обработки [40].

Прочие наружные средства

Традиционно в большом количестве исследований изучались эффекты непосредственного нанесения препаратов (обычно мази) для лечения хронических ран. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 90 пациентов применение мупироцина и сульфата в составе сложной мази приводило к одинаковому снижению «показателя инфицирования раны» (оригинальный интегрированный показатель, отражающий степень инфицирования раны путем оценки нескольких параметров) как и применение мази только с мупироцином, однако комбинированное лечение показало значимо более быстрое заживление при хронических ранах. Клинически у 41,3% участников в группе комбинированного лечения наблюдалось полное заживление язвы через 6 недель по сравнению с 18,18% в группе, получавшей только мупироцин ($p=0,022$). Отсутствие существенной разницы в полученных данных говорит о том, что сульфат хотя и способствует заживлению ран, не усиливает противомикробный эффект мупироцина [41].

Кадексомер йода (CI), состоящий из небольших полисахаридных гранул в сочетании с 0,9% раствором йода, способен снижать бактериальную нагрузку в ране и способствовать более быстрому ее заживлению. Процентное соотношение уменьшения размера раны по сравнению с исходным уровнем до достижения первичной конечной точки через 12 недель было значительно выше при использовании 0,9% мази с CI ($94,3 \pm 10,6\%$) и 0,9% порошка с CI ($90,4 \pm 14,9\%$) по сравнению со СТ ($67,8 \pm 21,8\%$). Полное заживление хронической раны к концу 12-й недели наблюдалось гораздо чаще у пациентов, получавших мазь или порошок с CI ($65,8$ и $58,1\%$ соответственно) по сравнению с пациентами, получавшими только СТ ($20,0\%$) [42]. В другом клиническом исследовании было показано, что лечение с CI три раза в неделю в течение 2 или 6 недель приводило к схожему уровню его антибактериальной активности при диабетических язвах стопы [43].

Оригинальный «Правибисман» – новый низкомолекулярный препарат, который нарушает биоэнергетику ми-

кроорганизмов, снижая концентрацию аденозинтрифосфата (АТФ) у сессильных (в биопленках) и у планктонных бактерий. В рандомизированном контролируемом исследовании по изучению инфекции диабетической стопы было показано, что препарат безопасен, снижает риск повторного заражения и уменьшает размер язвы в 3 раза по сравнению с группой плацебо [44].

В отдельных исследованиях оценивались и нетипичные субъективные показатели течения раневого процесса. Так, гидрогликолевый экстракт из ноготков (*Callendula officinalis*) помимо влияния на бактериальную нагрузку уменьшал и запах при язвах диабетической стопы [45].

В 7-ми клинических исследованиях изучалось влияние низкотемпературной атмосферной плазмы (НТАП) на труднозаживающие раны. НТАП – это ионизированный газ, под действием которого на поверхности тканей образуется большое количество активных форм кислорода и азота, а также ультрафиолетовое и инфракрасное излучение, губительные для микроорганизмов. Пилотное исследование показало, что НТАП была менее эффективна, чем СТ, однако последующие исследования показали, что НТАП не уступала СТ в снижении бактериальной нагрузки и исходах заживления ран [46–48].

Представляет интерес оценка влияния наружной кислородотерапии на инфицированные хронические раны. Метод включает в себя подачу газообразного кислорода непосредственно в рану. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 73 пациентов методика была сопоставима с СТ по степени влияния на бактериальную нагрузку в ране [49].

Полиметилметакрилат (ПММА) используют в ортопедии в качестве фиксирующего материала при эндопротезировании и остеопластике для заполнения свободных пространства и обеспечения структурной поддержки [50]. Был проведен метаанализ с оценкой снижения риска инфицирования при использовании ПММА с антибиотиками по сравнению с обычным ПММА при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава. Установлено, что риск инфицирования составляет 1,2 против 2,3% соответственно, что приводит к снижению риска развития инфекции почти на 50%. Эти данные подтверждаются несколькими крупными ретроспективными исследованиями Норвежского и Шведского регистров эндопротезирования [51].

Продукты пчеловодства

Данные исследований на животных и клинических исследований свидетельствуют о том, что мед и другие продукты пчеловодства (прополис) могут влиять на микробную нагрузку и ускорять заживление ран [52].

К настоящему моменту проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований, в которых мед сравнивался со СТ сульфадиазином серебра при ожогах. Систематический обзор этих исследований традиционно проведен экспертами Кокрейновского сообщества. На основании данных умеренного качества была выявлена статистически значимая разница между

двумя группами в пользу «медовых» повязок в отношении времени заживления (средняя разница -5,76 дня, 95% ДИ от -8,14 до -3,39) и доли инфицированных ран, ставших стерильными (ОР 2,59; 95% ДИ 1,58–2,88). Однако следует отметить, что гетерогенность включенных в обзор исследований была высокой (более 90%) [53].

Трудности стандартизации как мёда разного вида, так и методик его изучения и применения не позволяет в настоящее время обобщать данные множества отдельных исследований. В этой связи к их разрозненным результатам следует относиться с осторожностью, а для подтверждения положительного эффекта мёда необходимы дальнейшие масштабные исследования схожего дизайна и методологии. Тем не менее, представляется более перспективным выделение из мёда или синтез аналогичных «медовым» ПМП для создания нового класса антимикробных препаратов. Подобные работы ведутся, но готового продукта в клинической практике пока нет.

Топические пробиотики

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые оказывают положительное влияние на состояние здоровья человека [54]. В привычном понимании использование пробиотиков – это пероральный прием для лечения и профилактики преимущественно нозологий желудочно-кишечного тракта [55]. Но в определении термина «пробиотики» нет указаний на способ применения полезных микроорганизмов, а предложения использования пробиотиков для лечения кожных инфекций отмечены еще в 1912 г. [56]. Эта идея нашла продолжение в XXI в. Топическое применение пробиотических микроорганизмов для заживления ран исследовалось в последние годы *in vitro* и *in vivo*. Вот лишь некоторые находки позволяющие рассматривать пробиотики как средство лечения раневой инфекции:

- Выявлена антагонистическая активность *Lactobacillus reuteri* против *Escherichia coli*, *S. aureus*, и *Salmonella* spp. *in vitro* и *in vivo*. При местном применении на мышинной модели раневой инфекции пробиотик замедлял образование биопленок и ускорял заживление ран [57];
- Топическое использование лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri*) на мышинной модели улучшало заживление ран и повышало выживаемость. Выявлен ингибиторный эффект на рост мультирезистентной культуры *Acinetobacter baumannii* [58];
- При местном лечении ожоговых ран (крысиная модель), инфицированных *P. aeruginosa*, *L. casei* снижали адгезию патогена к клеткам и увеличивали скорость реэпителизации раны [59].

Подтверждение эффективности получены и на клиническом уровне. В рандомизированном исследовании оценивалась эффективность топической терапии *Lactobacillus plantarum* ATCC 10241 у пациентов с осложненным синдромом диабетической стопы. Было проведено рандомизированное контролируемое исследование с

участием 22 амбулаторных пациентов, которым выполнялась хирургическая обработка, либо хирургическая обработка и местное применение культуры микроорганизмов в течение 12-недельного периода лечения.

У пациентов, которым применялась топическая терапия и хирургическая обработка, наблюдалось значительное усиление фиброплазии и ангиогенеза, усиление поляризации макрофагов с фенотипа M1 (CD68) на фенотип M2 (CD163) с заметными различиями их локализации в тканях, а также значительное снижение бактериальной нагрузки по сравнению с контрольной группой. Клинически на 60-й день у 60% пациентов, получавших комбинированное лечение, наблюдалась полное заживление раны в сравнении с 40% пациентов в группе, где применялась только хирургическая обработка [60].

Несмотря на наличия доказательств эффективности пробиотиков в лечении раневых инфекций, четкие фундаментальные механизмы их полезного действия пока до конца не изучены. Однако исследователям удалось выделить основные свойства, определяющие эффективность пробиотиков, включая антимикробное (антагонистическое) воздействие, обусловленное продукцией антимикробных молекул и конкуренцией с возбудителями инфекций за экологические ниши и места адгезии. Местные иммуномодулирующие свойства пробиотиков связаны со стимуляцией продукции цитокинов и хемокинов, стимуляцией миграции макрофагов и нейтрофилов [56]. Таким образом, существует достаточная база для продолжения исследований местной терапии раневой инфекциями пробиотическими штаммами микроорганизмов.

Заключение

Инфекции и ассоциированные с ними биопленки являются одной из важнейших причин медленного заживления ран. Без адекватного лечения инфекционный процесс может прогрессировать и приводить к инвалидизации или развитию угрожающих жизни состояний, поэтому использование топического антибиотика/антисептика в первой, в ряде случаев во второй фазе раневого процесса – обязательно. Объективно, резистентность к системным противомикробным препаратам еще более усложняет лечение ран, а образование биопленок является серьезной проблемой, о которой мало информированы специалисты, занимающиеся ранами. По причинам, описанным выше, за последние 10 лет абсолютное большинство качественных клинических исследований было посвящено лечению инфекций при хронических ранах, при этом такие исследования выбирают точками оценки различные параметры, далекие от излечения или перехода раны в фазу регенерации/эпителизации, что уменьшает ценность полученных результатов.

В большинстве описанных клинических исследований использовались комбинации противомикробных препаратов и различных биоматериалов. Однако новые методы лечения, такие как сульфадиазин серебра, орошение физиологическим раствором и различные ад-

сорбирующие повязки, не показали более высокой эффективности по сравнению с традиционной терапией. И здесь очевиден дефицит масштабных клинических исследований терапии раневой инфекции, причина которого кроется в отсутствии интереса венчурных и фармацевтических компаний, вкладываться в медицинские топики препараты. В этой связи чаще происходит переосмысление использования известных препаратов и повязок, чем значительный прорыв, с предложением новых решений и технологий, опробованных на животных моделях ран, которые, в свою очередь, трудно или нереализуемы вовсе.

В этой связи авторы хотели бы еще раз подчеркнуть, что для лечения хирургических инфекций вообще и раневых инфекций в частности, не существует медикаментозной «серебряной пули», способной кардинально решить вопрос. Давно доказано, что только выполнение адекватной хирургической обработки ран значительно уменьшает длительность лечения и часто если не ликвидирует инфекцию, то переводит рану на качественно новый уровень. Выполненная процедура – это всегда качественный скачок в лечении для острой раны, а не выполненная – шаг к хронизации и затяжной борьбе с биоплёнками и резистентностью, ассоциированной с ростом расходов и поиском непростых решений множества сопутствующих логистических и административных задач.

Таким образом, хирург – это главный и первый «фильтр», который может уменьшить число инфицированных ран выполнением стандартной операции. Дальнейшее ведение раны по принципам подготовки раневого ложа теоретически может выполнять и специально обученный средний медицинский персонал, который будет приглашать хирурга на контрольные точки, чтобы вовремя перевести пациента на домашнее долечивание или этап пластического закрытия раны. И щепетильный выбор конкретного антимикробного агента или перевязочного материала для местного применения

здесь не так важен. Следует опираться лишь на локальный протокол, при этом необходимо понимать, что традиции клиники – могут не соответствовать локальному протоколу вовсе.

Для пациентов, вынужденно оставленных без хирургической обработки ран (коморбидные, с множественными тяжелыми, послеоперационными ранами), своеобразным «фильтром» может стать грамотное микробиологическое заключение от клинического микробиолога и оценка риска развития инвазивной/системной инфекции. Такие пациенты должны получать обязательную системную антимикробную терапию, вторичные этапные хирургические обработки и специальное лечение (антиинфекционные сыворотки, гипербарическую оксигенацию, оперативное лечение). К типичным ошибкам на данном этапе относятся применение препаратов с факторами роста кожи или иных биопрепаратов в условиях клинически выраженной инфекции, а также изменения в терапии, когда текущая терапия дает некоторый положительный результат и настойчивая однообразная терапия при его отсутствии. Предполагаем, что при строгом выполнении предложенных фильтров только единичные свежие раны станут хроническими по редким, но достаточно очевидным причинам.

Еще раз подчеркнем, что в отсутствие действительно прорывных решений в настоящий момент, на первое место в лечении раневой инфекции выходят хорошо и давно известные тактические приемы: сортировка пациентов; агрессивный хирургический подход; делегирование лечения обученному персоналу; микробиологический контроль и подключение системной терапии по показаниям. Пациенты, не демонстрирующие прогресса за 8 недель, переходят в разряд хронической раневой инфекции и обречены на длительное и низкоэффективное путешествие по клинике с максимальными потерями для здоровья и качества жизни. Для лечения этой категории необходимы специализированные центры.

Литература

1. Puca V., Marulli R.Z., Grande R., Vitale I., Niro A., Molinaro G., et al. Microbial species isolated from infected wounds and antimicrobial resistance analysis: data emerging from a three-years retrospective study. *Antibiotics*. 2021;10(10):1162. DOI: 10.3390/antibiotics10101162
2. Bowler P.G. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann Med*. 2002;34(6):419-427. DOI: 10.1080/078538902321012360
3. Raziyeva K., Kim Y., Zharkinbekov Z., Kassymbek K., Jimi S., Saparov A. Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules*. 2021;11(5):700. DOI: 10.3390/biom11050700
4. Golub A.V., Privolnev V.V. Topical antibacterial therapy for surgical skin and soft tissue infections in outpatient settings: summands of success. *Rany i ranevye infekcii. Zhurnal imeni prof. B.M. Kostyuchonka*. 2014;1(1):33-38. Russian. (Голуб А.В., Привольнев В.В. Местная антибактериальная терапия хирургических инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях: слагаемые успеха. Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. 2014;1(1):33-38.)
5. Li S., Renick P., Senkowsky J., Nair A., Tang L. Diagnostics for wound infections. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021;10(6):317-327. DOI: 10.1089/wound.2019.1103
6. Sen C.K., Roy S., Mathew-Steiner S.S., Gordillo G.M. Biofilm management in wound care. *Plast Reconstr Surg*. 2021;148(2):275e-288e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000008142

7. Golub A.V. Bacterial biofilms – a new target for therapy? *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2012;14:23-29. Russian. (Голуб А.В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012;14: 23-29.)
8. Roy R., Tiwari M., Donelli G., Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: a focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*. 2018;9(1):522-554. DOI: 10.1080/21505594.2017.1313372
9. Kalan L., Loesche M., Hodgkinson B.P., Heilmann K., Ruthel G., Gardner S.E., et al. Redefining the chronic-wound microbiome: fungal communities are prevalent, dynamic, and associated with delayed healing. *mBio*. 2016;7(5):e01058-16. DOI: 10.1128/mBio.01058-16
10. Thomas D.C., Tsu C.L., Nain R.A., Arsat N., Fun S.S., Sahid Nik Lah N.A. The role of debridement in wound bed preparation in chronic wound: a narrative review. *Ann Med Surg*. 2021;71:102876. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102876
11. Privolnev V.V., Paskhalova Yu.S., Rodin A.V., Mitish V.A. Topical treatment of wounds and wound infection based on the results of anonymous questioning of Russian surgeons. *Rany i Ranevye Infektsii*. 2016;1:19-24. Russian. (Привольнев В.В., Пасхалова Ю.С., Родин А.В., Митиш В.А. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России. Раны и раневые инфекции. 2016;1:19-24.)
12. Sibbald R.G., Elliott J.A., Persaud-Jaimangal R., Goodman L., Armstrong D.G., Harley C., et al. Wound bed preparation 2021. *Adv Skin Wound Care*. 2021;34(4):183-195. DOI: 10.1097/01.ASW.0000733724.87630.d6
13. Harries R.L., Bosanquet D.C., Harding K.G. Wound bed preparation: TIME for an update. *Int Wound J*. 2016;13(Suppl. 3):8-14. DOI: 10.1111/iwj.12662
14. Privolnev V.V. Choice of an agent for the topical treatment of infected wounds. *Rany i Ranevye Infektsii*. 2015;2(1):13-18. Russian. (Привольнев В.В. Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран. Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко. 2015;2(1):13-18.)
15. Al Saeed M. Prospective randomized comparison of controlled release ionic silver hydrophilic dressings and medicated honey-impregnated dressings in treating neuropathic diabetic foot ulcer. *Saudi J Health Sci*. 2019;8(1):25. DOI: 10.4103/sjhs.sjhs_111_18
16. Tsang K.K., Kwong E.W., To T.S., Chung J.W., Wong T.K. A pilot randomized, controlled study of nanocrystalline silver, manuka honey, and conventional dressing in healing diabetic foot ulcer. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:5294890. DOI: 10.1155/2017/5294890
17. Stryja J., Teplá K., Routek M., Pavlík V., Perutková D. Octenidine with hyaluronan dressing versus a silver dressing in hard-to-heal wounds: a post-marketing study. *J Wound Care*. 2023;32(8):480-491. DOI: 10.12968/jowc.2023.32.8.480
18. Wei Y., Wu J., Chen Y., Fan K., Yu X., Li X., et al. PL-5 Investigators. Efficacy and safety of PL-5 (Pecceleganan) spray for wound infections: a phase IIb randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2023;277(1):43-49. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005508
19. Lu L.C., Chang F.Y., Lv G.Z., Lan S.H. Effectiveness and safety of compound polymyxin B ointment in treatment of burn wounds: a meta-analysis. *J Burn Care Res*. 2022;43(2):453-461. DOI: 10.1093/jbcr/irab099
20. Miranda E., Bramono K., Yunir E., Reksodiputro M.H., Suwarsa O., Rengganis I., et al. Efficacy of LL-37 cream in enhancing healing of diabetic foot ulcer: a randomized double-blind controlled trial. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(9):2623-2633. DOI: 10.1007/s00403-023-02657-8
21. Chan R.K., Nuutila K., Mathew-Steiner S.S., Diaz V., Anselmo K., Batchinsky M., et al. A prospective, randomized, controlled study to evaluate the effectiveness of a fabric-based wireless electroceutical dressing compared to standard-of-care treatment against acute trauma and burn wound biofilm infection. *Adv Wound Care*. 2024;13(1):1-13. DOI: 10.1089/wound.2023.0007
22. Barki K.G., Das A., Dixith S., Ghatak P.D., Mathew-Steiner S., Schwab E., et al. Electric field based dressing disrupts mixed-species bacterial biofilm infection and restores functional wound healing. *Ann Surg*. 2019;269(4):756-766. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002504
23. Principi N., Silvestri E., Esposito S. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections. *Front Pharmacol*. 2019;10:513. DOI: 10.3389/fphar.2019.00513
24. Jault P., Leclerc T., Jennes S., Pirnay J.P., Que Y.A., Resch G., et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):35-45. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1
25. Vasina D.V., Antonova N.P., Grigoriev I.V., Yakimakha V.S., Lendel A.M., Nikiforova M.A., et al. Discovering the potentials of four phage endolysins to combat gram-negative infections. *Front Microbiol*. 2021;12:748718. DOI: 10.3389/fmicb.2021.748718
26. Krasowski G., Jawieñ A., Tukiendorf A., Rybak Z., Junka A., Olejniczak-Nowakowska M., et al. A comparison of an antibacterial sandwich dressing vs dressing containing silver. *Wound Repair Regen*. 2015;23(4):525-530. DOI: 10.1111/wrr.12301
27. Stryja J., Teplá K., Routek M., Pavlík V., Perutková D. Octenidine with hyaluronan dressing versus a silver dressing in hard-to-heal wounds: a post-marketing study. *J Wound Care*. 2023;32(8):480-491. DOI: 10.12968/jowc.2023.32.8.480
28. Mo X., Cen J., Gibson E., Wang R., Percival S.L. An open multicenter comparative randomized clinical study on chitosan. *Wound Repair Regen*. 2015;23(4):518-524. DOI: 10.1111/wrr.12298
29. Malone M., Radzieta M., Schwarzer S., Walker A., Bradley J., Jensen S.O. *In vivo* observations of biofilm adhering to a dialkylcarbamoyl chloride-coated mesh dressing when applied to diabetes-related foot ulcers: a

- proof-of-concept study. *Int Wound J.* 2023;20(6):1943-1953. DOI: 10.1111/iwj.14054
30. Mosti G., Magliaro A., Mattaliano V., Picerni P., Angelotti N. Comparative study of two antimicrobial dressings in infected leg ulcers: a pilot study. *J Wound Care.* 2015;24(3):121-124. DOI: 10.12968/jowc.2015.24.3.121
 31. Borges E.L., Frison S.S., Honorato-Sampaio K., Guedes A.C.M., Lima V.L.A.N., Oliveira O.M.M., et al. Effect of polyhexamethylene biguanide solution on bacterial load and biofilm in venous leg ulcers: a randomized controlled trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2018;45(5):425-431. DOI: 10.1097/WON.0000000000000455
 32. Khan M., King E., Breisinger K., Serena L., Serena T.E. A double-blind trial comparing an antimicrobial combination to standard care in hard-to-heal wounds. *J Wound Care.* 2024;33(2):84-89. DOI: 10.12968/jowc.2024.33.2.84
 33. Serena T.E., Serena L., Al-Jalodi O., Patel K., Breisinger K. The efficacy of sodium hypochlorite antiseptic: a double-blind, randomised controlled pilot study. *J Wound Care.* 2022;31(Suppl. 2):S32-S35. DOI: 10.12968/jowc.2022.31.Sup2.S32
 34. Krupka M., Božek A., Bartusik-Aebischer D., Ciešlar G., Kawczyk-Krupka A. Photodynamic therapy for the treatment of infected leg ulcers-a pilot study. *Antibiotics.* 2021;10(5):506. DOI: 10.3390/antibiotics10050506
 35. Lei X., Liu B., Huang Z., Wu J. A clinical study of photodynamic therapy for chronic skin ulcers in lower limbs infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(1):49-55. DOI: 10.1007/s00403-014-1520-4
 36. Morley S., Griffiths J., Philips G., Moseley H., O'Grady C., Mellish K., et al. Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):617-624. DOI: 10.1111/bjd.12098
 37. Mannucci E., Genovese S., Monami M., Navalesi G., Dotta F., Anichini R., et al. Photodynamic topical antimicrobial therapy for infected foot ulcers in patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study – the D.A.N.T.E (Diabetic ulcer Antimicrobial New Topical treatment Evaluation) study. *Acta Diabetol.* 2014;51(3):435-440. DOI: 10.1007/s00592-013-0533-3
 38. Miller K.G., Tran P.L., Haley C.L., Kruzek C., Colmer-Hamood J.A., Myntti M., et al. Next science wound gel technology, a novel agent that inhibits biofilm development by gram-positive and gram-negative wound pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(6):3060-3072. DOI: 10.1128/AAC.00108-14
 39. Gasca-Lozano L.E., Lucano-Landeros S., Ruiz-Mercado H., Salazar-Montes A., Sandoval-Rodríguez A., García-Bañuelos J., et al. Pirfenidone accelerates wound healing in chronic diabetic foot ulcers: a randomized, double-blind controlled trial. *J Diabetes Res.* 2017;2017:3159798. DOI: 10.1155/2017/3159798
 40. Privolnev V., Rodin A., Fedorov R., Khvostov D. Prospects for the use of local antibiotic therapy in the treatment of osteomyelitis. *Vrach.* 2016;11:12-16. Russian. (Привольнев В., Родин А., Федоров Р., Хвостов Д. Перспективы использования местной антибиотикотерапии в лечении остеомиелита. *Врач.* 2016;11:12-16.)
 41. Chatterjee S., Sen S., Hazra A., Das A.K. Randomized controlled trial of topical mupirocin versus mupirocin with sucralfate combination in chronic skin ulcers. *Indian J Pharmacol.* 2019;51(5):316-322. DOI: 10.4103/ijp.1P_237_17
 42. Raju R., Kethavath S.N., Sangavarapu S.M., Kanjarla P. Efficacy of cadexomer iodine in the treatment of chronic ulcers: a randomized, multicenter, controlled trial. *Wounds.* 2019;31(3):85-90. PMID: 30720444.
 43. Malone M., Schwarzer S., Radzieta M., Jeffries T., Walsh A., Dickson H.G., et al. Effect on total microbial load and community composition with two vs six-week topical Cadexomer Iodine for treating chronic biofilm infections in diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2019;16(6):1477-1486. DOI: 10.1111/iwj.13219
 44. Lipsky B.A., Kim P.J., Murphy B., McKernan P.A., Armstrong D.G., Baker B.H.J. Topical pravibismane as adjunctive therapy for moderate or severe diabetic foot infections: a phase 1b randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Wound J.* 2024;21(4):e14817. DOI: 10.1111/iwj.14817
 45. Buzzi M., de Freitas F., Winter M. A prospective, descriptive study to assess the clinical benefits of using *Calendula officinalis* hydroglycolic extract for the topical treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage.* 2016;62(3):8-24. PMID: 26978856.
 46. Strohal R., Dietrich S., Mittlböck M., Hämmerle G. Chronic wounds treated with cold atmospheric plasmajet versus best practice wound dressings: a multicenter, randomized, non-inferiority trial. *Sci Rep.* 2022;12(1):3645. DOI: 10.1038/s41598-022-07333
 47. Klebes M., Ulrich C., Kluschke F., Patzelt A., Vandersee S., Richter H., et al. Combined antibacterial effects of tissue-tolerable plasma and a modern conventional liquid antiseptic on chronic wound treatment. *J Biophotonics.* 2015;8(5):382-391. DOI: 10.1002/jbio.201400007
 48. Amini M.R., Sheikh Hosseini M., Fatollah S., Mirpour S., Ghoranneviss M., Larijani B., et al. Beneficial effects of cold atmospheric plasma on inflammatory phase of diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):895-905. DOI: 10.1007/s40200-020-00577-2
 49. Otaviano M.H., Salles M., Ching T.H., Dettoni J.L., Coulibaly I.G.S., Fukunaga E.T., et al. Topical Oxygen Jet Therapy (TOJT) for treating infected chronic surgical wounds. *Braz J Infect Dis.* 2021;25(2):101547. DOI: 10.1016/j.bjid.2021.101547
 50. Steadman W., Chapman P.R., Schuetz M., Schmutz B., Trampuz A., Tetsworth K. Local antibiotic delivery options in prosthetic joint infection. *Antibiotics.* 2023;12(4):752. DOI: 10.3390/antibiotics12040752
 51. Van Vugt T.A.G., Arts J.J., Geurts J.A.P. Antibiotic-loaded

- polymethylmethacrylate beads and spacers in treatment of orthopedic infections and the role of biofilm formation. *Front Microbiol.* 2019;10:1626. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01626
52. Henshaw F.R., Bolton T., Nube V., Hood A., Veldhoen D., Pfrunder L., et al. Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *J Diabetes Complications.* 2014;28(6):850-857. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.07.012
 53. Aziz Z., Abdul Rasool Hassan B. The effects of honey compared to silver sulfadiazine for the treatment of burns: a systematic review of randomized controlled trials. *Burns.* 2017;43(1):50-57. DOI: 10.1016/j.burns.2016.07.004
 54. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75
 55. WGO Practice Guideline. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organization. 2023. Available at: www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics. Accessed August 28, 2025
 56. Bădăluță V.A., Curuțiu C., Dițu L.M., Holban A.M., Lazăr V. Probiotics in wound healing. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5723. DOI: 10.3390/ijms25115723
 57. Ming Z., Han L., Bao M., Zhu H., Qiang S., Xue S., et al. Living bacterial hydrogels for accelerated infected wound healing. *Adv Sci.* 2021;8(24):e2102545. DOI: 10.1002/adv.202102545
 58. Stanbro J., Park J.M., Bond M., Stockelman M.G., Simons M.P., Watters C. Topical delivery of *Lactobacillus* culture supernatant increases survival and wound resolution in traumatic *Acinetobacter baumannii* infections. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020;12(3):809-818. DOI: 10.1007/s12602-019-09603-z.
 59. Abootaleb M., Mohammadi Bandari N., Arbab Soleimani N. Interference of *Lactobacillus casei* with *Pseudomonas aeruginosa* in the treatment of infected burns in Wistar rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2021;24(2):143-149. DOI: 10.22038/IJBMS.2020.47447.10920
 60. Argañaraz Aybar J.N., Ortiz Mayor S., Olea L., Garcia J.J., Nisoria S., Kolling Y., et al. Topical administration of *Lactiplantibacillus plantarum* accelerates the healing of chronic diabetic foot ulcers through modifications of infection, angiogenesis, macrophage phenotype and neutrophil response. *Microorganisms.* 2022;10(3):634. DOI: 10.3390/microorganisms10030634