

УДК 616.5-001.4-089.443

DOI 10.31684/25418475_2022_3_91

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ РАН КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПОМОЩЬЮ РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Жариков А.Н., Алиев А.Р.

Резюме: Длительно незаживающие раны кожи и мягких тканей встречаются довольно часто, требуют упорного и продолжительного лечения, вызывают психологическую и социальную дезадаптацию пациента, делая его восприимчивым к ежедневной боли. Ряд материалов (хлоргексидин, мазь Левомеколь), применяемых в виде повязок для лечения, наряду с положительными свойствами имеют ряд недостатков, другие повязки дороги и малодоступны. В исследовании проведена оценка эффективности лечения 28 больных с длительно незаживающими ранами кожи и мягких тканей на фоне сахарного диабета, артериальной и венозной недостаточности. Пациенты были разделены на 2 группы: основная (n=14), где проводились перевязки с помощью перфорированного раневого покрытия на основе бактериальной целлюлозы (БЦ) и группу сравнения (n=14), где в процессе лечения использовались повязки с водным раствором хлоргексидина. Длительность наблюдения за больными составила 60 дней. В обеих группах достоверно уменьшилась площадь ран ($p<0,001$), однако скорость заживления была выше в основной группе. Среднее число перевязок в основной группе составило $11,3\pm 0,9$, а в группе сравнения $54,4\pm 1,6$ ($p<0,001$). Экссудация раны, необходимость ежедневных манипуляций в ней и болевой синдром после перевязок были гораздо ниже в группе с использованием раневого покрытия на основе БЦ ($p<0,05$).

Ключевые слова: длительно незаживающие раны, бактериальная целлюлоза, раневое покрытие.

SURGICAL TREATMENT OF LONG-TERM NON-HEALING WOUNDS OF THE SKIN AND SOFT TISSUES USING A WOUND DRESSING BASED ON BACTERIAL CELLULOSE

Altai State Medical University, Barnaul

Zharikov A.N., Aliev A.R.

Abstract: Long-term non-healing wounds of the skin and soft tissues are quite common, require persistent and prolonged treatment, cause psychological and social disadaptation of the patient, making him susceptible to daily pain. Although several materials (Chlorhexidine, Levomekol ointment) used as dressings for treatment, along with positive properties, have some disadvantages, other dressings are expensive and inaccessible. The study evaluated the treatment effectiveness of 28 patients with long-term non-healing wounds of the skin and soft tissues on the background of diabetes mellitus, arterial and venous insufficiency. The patients were divided into 2 groups: the main group (n=14), where dressings were performed using a perforated wound dressing based on bacterial cellulose (BC) and a comparison group (n=14), where dressings with an aqueous solution of chlorhexidine were used during treatment. The duration of the observation of patients was 60 days. In both groups, the wound area significantly decreased ($p<0.001$), however, the healing rate was higher in the main group. The average number of dressings in the main group was 11.3 ± 0.9 , and in the comparison group 54.4 ± 1.6 ($p<0.001$). Wound exudation, the need for daily manipulations of it, and pain after dressings were much lower in the group using BC-based wound dressing ($p<0.05$).

Keywords: non-healing wounds, bacterial cellulose, wound dressing

Актуальность. В настоящее время для лечения ран кожи и мягких тканей в различные фазы раневого процесса применяется очень большое количество перевязочных материалов и средств, которые отличаются по химическому составу, основе и добавляемых к ним лекарственным веществам. Однако, по-прежнему большие проблемы возникают при лечении

плохо заживающих ран во 2-3 фазе раневого процесса, особенно на фоне сахарного диабета, артериальной недостаточности, а также ожогов и трофических язв. Для лечения таких раневых дефектов современное раневое покрытие должно создавать в ране оптимальную среду для заживления, обладать высокой абсорбционной способностью, предотвращать проникновение

микроорганизмов, иметь достаточную проницаемость для газов, быть эластичным с возможностью моделирования на сложном рельефе, не обладать пирогенным, антигенным и токсическим действием, иметь возможность стерилизации и легко удаляться с раневой поверхности. В этой связи важное значение придается поиску и использованию новых биоматериалов, одним из которых является бактериальная целлюлоза (БЦ). Ее свойства, такие, как пористость за счет наличия в структуре множества микрофибрилл, влажность, эластичность, биосовместимость, высокая прочность делают возможность их широкого применения в биомедицине в России и за рубежом, включая инженерию костной ткани [1], формирование малых кровеносных сосудов [2], разработку сосудистых стентов [3], материалов для регенерации периферических нервов [4], а также для лечения раневых дефектов различного генеза [5].

В последнее время уже проводились исследования применения композитных раневых покрытий на основе БЦ, нагруженных лекарственными препаратами, в частности, антисептическим препаратом диоксидином [6] или серебром [7] для лечения ран. Однако, существуют недостатки, прежде всего заключающиеся в сложности синтеза таких композитных раневых покрытий с необходимостью выделения индивидуального штамма для производства БЦ. Кроме того, последующая лиофильная сушка материала недостаточно обеспечивает влажную закрытую среду, необходимую для регенерации раны в 2-3 фазе раневого процесса. В этой связи имеется необходимость дальнейшего поиска оптимального применения влаж-

ных эластичных раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы для повышения эффективности лечения длительно незаживающих ран кожи и мягких тканей.

Цель работы – оценить эффективность лечения длительно незаживающих ран кожи мягких тканей нижних конечностей с использованием влажных перфорированных пленок бактериальной целлюлозы в сравнении с повязками с 1% водным раствором хлоргексидина.

Материалы и методы

В клинике госпитальной хирургии на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Барнаула проведена оценка эффективности лечения 28 больных с длительно незаживающими ранами кожи и мягких тканей с помощью влажного раневого покрытия на основе БЦ. Бактериальная целлюлоза – микробный полисахарид был получен в виде гель-пленки в результате симбиоза уксуснокислых бактерий и дрожжей родов *Medusomyces gisevii* J. Lindau в лаборатории био конверсии ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск. Раневое покрытие применялось без нагрузки лекарственными препаратами. Исследование проводилось в сравнении с повязками на основе 1% водного раствора хлоргексидина (ХГ). Больные с раневыми дефектами кожи и мягких тканей, на фоне сахарного диабета, атеросклероза, трофических язв были разделены на две группы: основная (1), получавшая лечение с использованием раневого покрытия перфорированной пленкой БЦ и группа сравнения (2), где в качестве повязок использовался 1% раствор ХГ (таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп исследования

Показатель		Основная группа (n=14)	Группа сравнения (n=14)	Итого
Пол	Женщины	11 (78,6%)	9 (64,3%)	20 (71,4%)
	Мужчины	3 (21,4%)	5 (35,7%)	8 (28,6%)
Возраст		62,3±3,4	59,8±4,2	60,4±3,9
Длительность заболевания (лет)		1,1±0,6	0,8±0,4	1,2±0,5
Причины раны	Артериальная	3 (21,4%)	2 (14,2%)	5 (17,9%)
	Венозная	3 (21,4%)	8 (28,6%)	
	Сахарный диабет	8 (57,1%)	7 (50%)	15 (53,6%)

Наибольшее количество пациентов, получавших лечение, составили женщины – 20 (71,4%), мужчины соответственно – 8 человек (28,6%). Возраст варьировал от 55 до 65 лет. Длительность течения раны составила в среднем около 1 года. Среди больных с длительно незаживающими ранами кожи и мягких тканей преобладали пациенты с ранами на фоне сахар-

ного диабета – 15 (53,5%). Сосудистые причины (артериальная и венозная недостаточность) в возникновении ран были отмечены у 13 (46,4%) больных. В процессе работы у больных измерялись площадь раны кожи и мягких тканей для оценки скорости заживления и подбора оптимального размера раневого покрытия, время заживления раны (в сутках), болевой синдром

после наложения повязок (1 балл – нет боли, 2 балла – умеренный болевой синдром, 3 балла – значительный болевой синдром), количество перевязок за период лечения, экссудация раневой поверхности (1 балл – нет экссудации, 2 балла – умеренная, 3 балла – значительная), адаптация пациента (в палате, в домашних условиях).

С целью оттока раневого экссудата влажную стерильную прозрачную пластину бактери-

альной целлюлозы, толщиной 2-3 мм, предварительно перфорировали в 4-5 разных местах, формируя отверстия до 5 мм в диаметре. После обработки раны растворами антисептиков и осушивания, на ее поверхность (рис. 1а) укладывалась влажная пластина бактериальной целлюлозы, пластичность которой позволяет соблюсти конгруэнтность раны и зафиксировать края материала к неизменной коже (рис. 1б).



Рисунок 1. Наложение повязки на основе бактериальной целлюлозы на длительно незаживающую рану культи стопы после ампутации пальцев на фоне сахарного диабета: а – внешний вид раны (вялые грануляции, налет фибрина), б – на рану наложена перфорированная пленка БЦ с фиксацией краев материала к кожным краям

После фиксации пластины БЦ на нее сверху накладывалась простая сухая марлевая повязка. Ежедневных перевязок в дальнейшем не требовалось. Через 3-5 суток, по мере высыхания раневого покрытия и изменения цвета на желто-коричневый за счет абсорбции экссудата (рис. 2а) пластина удалялась и на рану накладывалась новая. Данные манипуляции выполнялись вплоть до закрытия раны вторичным натяжением и окончания лечения (рис. 2б).

Результаты и обсуждение

Проведенные ранее в лаборатории биоконверсии ИПХЭТ СО РАН (г. Бийск) исследования физико-химических свойств полученной гель-пленки БЦ свидетельствовали о ее высоких значениях набухания, влажности, смачиваемости и удовлетворительно низкой адгезии к раневой поверхности, что было важно при рассмотрении ее в качестве раневого покрытия, не способного травмировать «свежий» эпителий раны после удаления [8]. Микрофибриллы в виде сетки БЦ нерегулярного строения с их минимальной толщиной в единичном волокне

и равномерность по плотности распространения волокон каркаса позволили сделать вывод о паро-газопроницаемости и прочности пленки (рис. 3а).

Гистологические исследования удаленной на 5 сутки из раны пластины бактериальной целлюлозы подтвердили отсутствие врастания пленки в раневую поверхность, сохранение однородности структуры материала, отсутствие признаков его инфицирования (рис. 3б). Гистологическое исследование же самой раны показало наличие повышенной колонизации фибробластов под пленкой с формированием новых сосудов капиллярного типа. На фоне лечения в обеих исследуемых группах значительно уменьшилась площадь ран ($p < 0,01$), однако скорость заживления в первой группе на 10,2 суток была быстрее ($p < 0,05$) за счет более быстрой эпителизации краев раны, пролиферации грануляционной ткани, снижения бактериальной обсемененности. Среднее количество смен повязок в 1 группе составило $11,3 \pm 0,9$, а во 2 группе - $54,4 \pm 1,6$, что было меньше в 4,8 раза ($p < 0,001$) (табл.2).

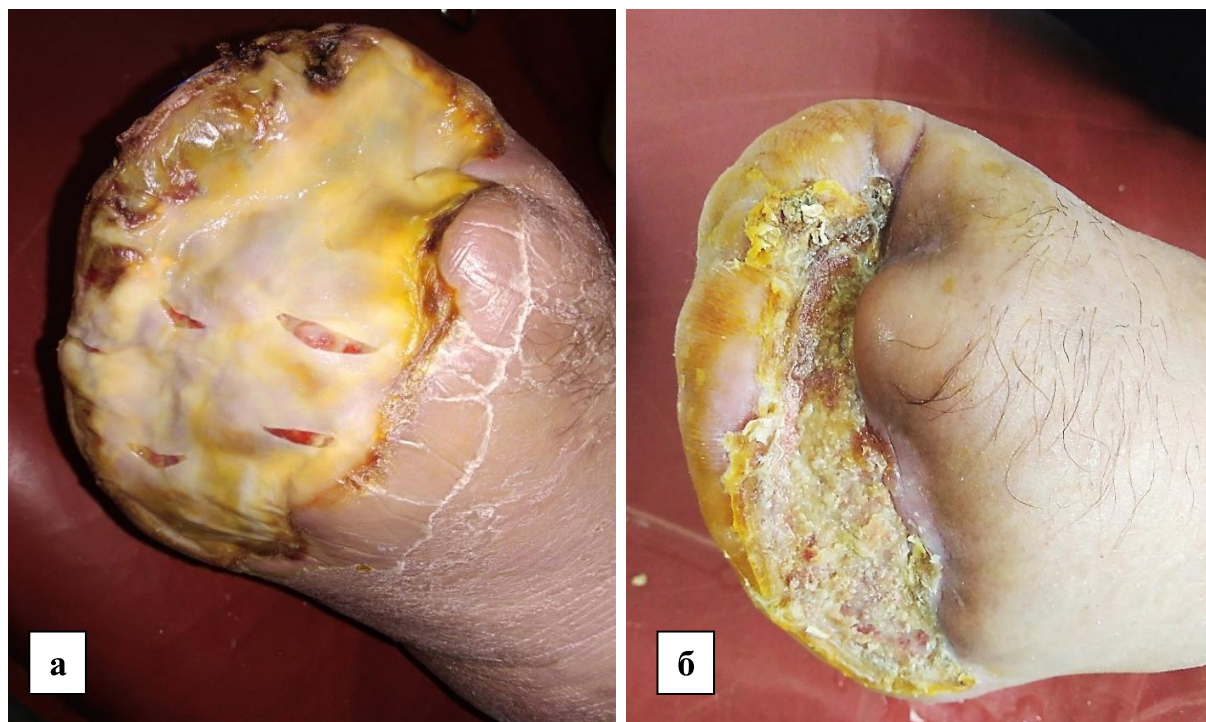


Рисунок 2. Динамика течения раневого процесса на культе стопы с использованием раневого покрытия на основе БЦ: а – изменение цвета раневого покрытия на основе БЦ до серо-желтого через 3 суток за счет адсорбции экссудата, б – внешний вид раны через 45 суток лечения с использованием БЦ

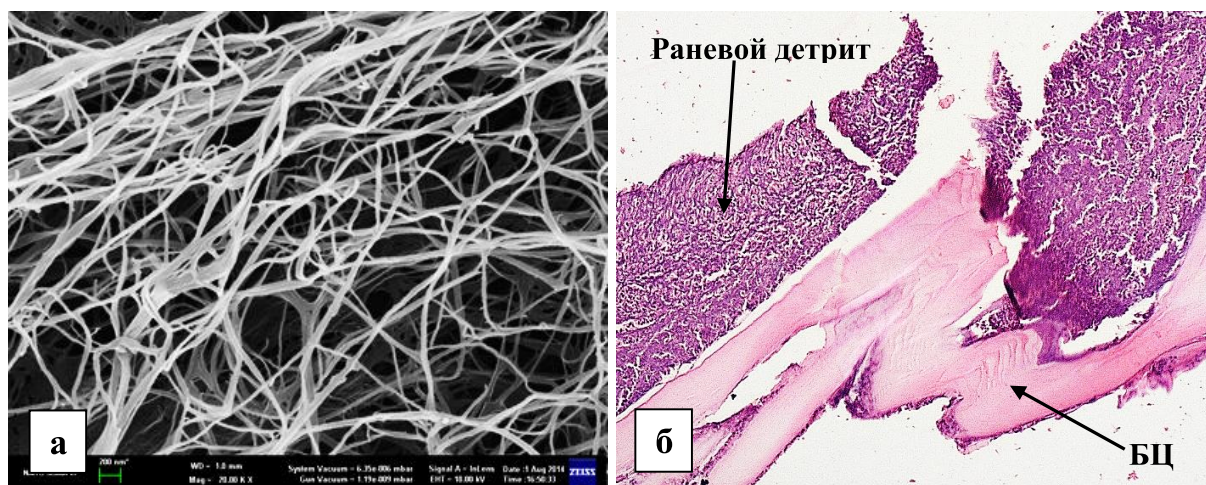


Рисунок 3. Микрофото: а – переплетения микрофибрилл в матрице БЦ (электронная микроскопия), б – результаты контакта БЦ с раневой поверхностью через 5 суток: отсутствует врастание пленки, незначительная нейтрофильная инфильтрация краев пленки, однородность структуры пластины БЦ (окраска гематоксилин-эозин, ув.4x10)

В нескольких случаях длительность нахождения пленки с БЦ в ране до следующей перевязки достигало 7 суток. Благодаря своей влажности и тонкой структуре БЦ была хорошо конгруэнтна к площади раны, а по мере высыхания ее края плотно фиксировались к коже вокруг. Кроме того, все пациенты в 1 группе отметили значительное уменьшение болевого синдрома ($p < 0,05$) и экссудацию из раны ($p < 0,05$), по сравнению со второй группой, особенно в первые 3 суток после наложения раневого покрытия на основе БЦ. Для больных это было удобно, не было того психологического дискомфорта,

связанного с ежедневными перевязками, болевым синдромом при манипуляциях в ране, медленным заживлением, социальной дезадаптацией. Это позволяло им расширять двигательную активность, лучше себя обслуживать на стационарном и амбулаторном этапах лечения, проводить гигиену конечности во время душа. Почти полное заживление отмечено при ранах с хорошим артериальным кровообращением на фоне малоинвазивных реваскуляризирующих операций (баллонная ангиопластика и стентирование).

Показатели эффективности лечения ран в исследуемых группах

Показатель		Основная группа (БЦ, n=14)	Группа сравнения (ХГ, n=14)	Р
Площадь раны (см ³)	До лечения	18,5±1,6	16,3±1,8	p >0,05
	После лечения	6,4±0,7	11,6±1,1	p <0,01
Длительность заживления раны (сутки)		45,6±2,4	56,2±2,1	p <0,05
Количество перевязок (n)		11,3±0,9	54,4±1,6	p <0,001
Болевой синдром (баллы)		1,1±0,4	2,8±0,5	p <0,05
Экссудация раны (баллы)		0,8±0,2	2,5±0,8	p <0,05

Примечание: р – значимость различий между группами

Таким образом, современная биоинженерия продолжает совершенствоваться свое направление в медицине путем разработки новых биоматериалов, других клеточных биокультур, направленных на лечение ран кожи [9]. Бактериальная целлюлоза, полученная в результате биотехнологического синтеза, получила известность за счет достижения многообещающих результатов при использовании ее в качестве перевязочного материала и биологического трансплантата [10, 11]. БЦ, являясь влажным, гибким материалом, по сути временной «кожей», хорошо адаптируется к области раны, формирует защитный механический барьер, способствует неоваскуляризации в ране, образует каркас для миграции, колонизации и взаимодействия клеток в закрытой среде, что активно способствует процессу заживления раневого дефекта [12].

Заключение

Применение раневого покрытия на основе бактериальной целлюлозы позволяет эффективно проводить лечение длительно незаживающих ран кожи и мягких тканей в закрытой влажной среде. Пластичные свойства используемого материала способствуют его хорошему моделированию на раневой поверхности. Создаваемые закрытые условия лечения препятствуют проникновению микробов, стимулируют процессы регенерации, достоверно снижают болевой синдром, необходимость ежедневных манипуляций в ране и перевязок, а также уменьшают экссудацию раны за счет напитки его раневым покрытием и дозированным дренированием через сформированные перфорированные отверстия. При сравнении с повязками с 1% хлорексидина скорость заживления ран при использовании раневых покрытий на основе БЦ происходит достоверно быстрее.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Saska S., Barud HS., Gaspar AMM., Marchetto R. et al. Bacterial cellulose-hydroxyapatite nanocomposites for bone regeneration // International Journal of Biomaterials. 2011; 175362: 1-8. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/175362>.
2. Wippermann J., Schumann D., Klemm D., Kosmehl H. et al. Preliminary results of small arterial substitute performed with a new cylindrical biomaterial composed of bacterial cellulose // Eur J Vasc Endovasc. 2009; 37(5): 592-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.01.007>.
3. Zahedmanesh H., Mackle J.H., Sellborn A. et al. Bacterial cellulose as a potential vascular graft: Mechanical characterization and constitutive model development. Comparative Study J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2011; 97(1): 105-13.
4. Kowalska-Ludwicka K., Cala J., Grobelski B., Sygut D. et al. Modified bacterial cellulose tubes for regeneration of damaged peripheral nerves // Arch. Med. Sci. 2013; 9: 527-534. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701969>.
5. Fu L., Zhang J., Yang G. Present status and applications of bacterial cellulose-based materials for skin tissue repair // Carbohydr. Polym. 2013; 92: 1432-1442. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399174>.
6. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Шишацкая Е.И., Кузнецов М.Н., Прудникова С.В., Соловьева Н.С. Применение раневого покрытия на основе целлюлозы у больных с гнойными заболеваниями мягких тканей // Журнал Сибирского Федерального Университета. Серия Биология. 2016; 9: 121-128. DOI: 10.17516/1997-1389-2015-9-1-121-129.
7. Тюхтева Н.М., Винник Ю.С., Соловьева Н.С., Зуев А.П., Полежаев Л.А. Результаты применения раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы, нагруженной наночастицами серебра, у больных с длительно незаживающими трофическими язвами на фоне хронической венозной недостаточности. Журнал Сибирского Федерального Университе-

та. Серия Биология. 2021; 14(4): 526-532. DOI: 10.17516/1997-1389-0369

8. Митрофанов Р.Ю., Будаева В.В., Сакович Г.В. Получение и свойства гелевой пленки бактериальной целлюлозы // Химия в интересах устойчивого развития. 2010; 18: 587-592.

9. Sobral C.S., Gagnani A., Xudong C., Morgan J.R., Ferreira L.M. Human keratinocytes cultured on collagen matrix used as an experimental burn model. *J Burns Wounds*. 2007; 7: 53-59.

10. Albuquerque P.C.V.C., Aguiar J.L.A., Santos S.M., Pontes Filho.N., Mello R.J.V., Costa MLCR, et al. Comparative macroscopic study of osteochondral defects produced in femors of rabbits reaired with biopolymer gel cane sugar. *Acta Cir Bras*. 2011; 26: 383-6. DOI: 10.1016/S2255-4971(15)30415-8.

11. Fragoso A.S., Silva M.B., Melo C.P., Aguiar J.L.A., Rodrigues C.G., Medeiros P.L., et al. Dielectric study of the adhesion of mesenchymal stem cells from human umbilical cord on a sugarcane biopolymer. *J Mater Sci: Mater Med*. 2014; 25: 229-237. DOI: 10.1007/s10856-013-5056-5.

12. Cavalcanti L.M., Pinto F.C.M., Oliveira G.M., Lima S.V.C., Aguiar J.L.A., Lins E.M. Efficacy of bacterial cemiulose membrane for the treatment of lower limbs chronic varicose ulcers: a randomized and contromied trial. *Rev Col Bras Cir* 2017; 44: 072-080. DOI: 10.1590/0100-69912017001011.

References

1. Saska S., Barud H.S., Gaspar A.M.M., Marchetto R. et al. Bacterial cellulose-hydroxyapatite nanocomposites for bone regeneration // *International Journal of Biomaterials*. 2011; 175362: 1-8. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/175362>.

2. Wippermann J., Schumann D., Klemm D., Kosmehl H. et al. Preliminary results of small arterial substitute performed with a new cylindrical biomaterial composed of bacterial cellulose // *Eur J Vasc Endovasc*. 2009; 37(5): 592-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.01.007>.

3. Zahedmanesh H., Mackle J.H., Sellborn A. et al. Bacterial cellulose as a potential vascular graft: Mechanical characterization and constitutive model development. *Comparative Study J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2011; 97(1): 105-13.

4. Kowalska-Ludwicka K., Cala J., Grobelski B., Sygut D. et al. Modified bacterial cellulose tubes for regeneration of damaged peripheral nerves // *Arch. Med. Sci*. 2013; 9: 527-534. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701969>.

5. Fu L., Zhang J., Yang G. Present status and applications of bacterial cellulose-based materials for skin tissue repair // *Carbohydr. Polym*. 2013; 92: 1432-1442. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399174>.

6. Vinnik Yu.S., Markelova N.M., Shishatskaya E.I., Kuznetsov M.N., Prudnikova S.V., Solovieva N.S. The use of wound dressing based on cellulose in patients with purulent diseases of soft tissues //

Journal of the Siberian Federal University. Series Biology. 2016; 9: 121-128. DOI: 10.17516/1997-1389-2015-9-1-121-129.

7. Tyukhteva N.M., Vinnik Yu.S., Solovieva N.S., Zuev A.P., Polezhaev L.A. Results of application of wound dressings based on bacterial cellulose loaded with silver nanoparticles in patients with long-term non-healing trophic ulcers against the background of chronic venous insufficiency // *Journal of the Siberian Federal University. Series Biology*. 2021; 14(4): 526-532. DOI: 10.17516/1997-1389-0369.

8. Mitrofanov R.Yu., Budaeva V.V., Sakovich G.V. Obtaining and properties of the gel film of bacterial cellulose // *Chemistry for sustainable development*. 2010; 18: 587-592.

9. Sobral C.S., Gagnani A., Xudong C., Morgan J.R., Ferreira L.M. Human keratinocytes cultured on collagen matrix used as an experimental burn model. *J Burns Wounds*. 2007; 7: 53-59.

10. Albuquerque P.C.V.C., Aguiar J.L.A., Santos S.M., Pontes Filho.N., Mello R.J.V., Costa MLCR, et al. Comparative macroscopic study of osteochondral defects produced in femors of rabbits reaired with biopolymer gel cane sugar. *Acta Cir Bras*. 2011; 26: 383-6. DOI: 10.1016/S2255-4971(15)30415-8.

11. Fragoso A.S., Silva M.B., Melo C.P., Aguiar J.L.A., Rodrigues C.G., Medeiros P.L., et al. Dielectric study of the adhesion of mesenchymal stem cells from human umbilical cord on a sugarcane biopolymer. *J Mater Sci: Mater Med*. 2014; 25: 229-237. DOI: 10.1007/s10856-013-5056-5.

12. Cavalcanti L.M., Pinto F.C.M., Oliveira G.M., Lima S.V.C., Aguiar J.L.A., Lins E.M. Efficacy of bacterial cemiulose membrane for the treatment of lower limbs chronic varicose ulcers: a randomized and contromied trial. *Rev Col Bras Cir* 2017; 44: 072-080. DOI: 10.1590/0100-69912017001011.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Жариков Андрей Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Барнаул. 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1. E-mail: zhar67@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Информация об авторах

Алиев Александр Руштиевиич, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Барнаул. 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1. E-mail: alievar10@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Поступила в редакцию 04.07.2022

Принята к публикации 15.08.2022

Для цитирования: Жариков А.Н., Алиев А.Р. Хирургическое лечение длительно незаживающих ран кожи и мягких тканей с помощью раневого покрытия на основе бактериальной целлюлозы. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 91-97.

Citation: Zharikov A.N., Aliev A.R. Surgical treatment of long-term non-healing wounds of the skin and soft tissues using a wound dressing based on bacterial cellulose. *Bulletin of Medical Science.* 2022;3(27): 91-97. (In Russ.)