



І. Д. Дужий, В. С. Бєлай,  
Л. Ф. Суходуб, В. Я. Пак,  
О. М. Ясніковський

Сумський державний  
університет, медичний  
інститут

© Колектив авторів

## ОСОБЛИВОСТІ БІОЦЕНОЗУ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ

**Реферат.** *Вступ.* Причинами довготривалого загоєння ТВ нижніх кінцівок є бактеріальне забруднення виразок з утворенням біоплівки.

*Актуальність проблеми.* Частота ТВ нижніх кінцівок, мікробна резистентність і значна частота рецидивів (20–70 %) визначає і обґрунтовує актуальність проблеми.

*Мета.* Вивчити особливості біоценозу ТВ нижніх кінцівок та можливості лікування без використання антибіотиків.

*Матеріали і методи.* Хворі з ТВ були розподілені на дві групи. До першої (основної) групи (n=57) ввійшли хворі, яким застосовували апатит полімерну дренажувачу пов'язку, другу групу (порівняння) склали хворі, яким проводили лікування традиційними методами (n=53). Мазки з ранової поверхні ТВ досліджували на чутливість до АПДП.

*Результати та їх обговорення.* Інтенсивність мікробної контамінації ТВ до початку лікування складала  $10^6$  КУО/мл, на 3 добу після застосування АПДП —  $10^4$  КУО/мл, на 5 добу —  $10^3$  КУО/мл. Середня швидкість загоєння ран становила 0,42 см<sup>2</sup>/добу площі ранової поверхні.

*Висновки.* У мікробіоценозі ТВ домінують *Staphylococcus spp* у 52,7 %, *E.coli* у 34,6 %. Застосування АПДП без використання антибіотиків призводить до зменшення мікробної контамінації. Середні терміни лікування в основній групі склали 19,6 днів у групі порівняння — 28,2 дні.

**Ключові слова:** трофічна виразка, мікробна контамінація, апатит полімерна дренажувача пов'язка, антибіотикорезистентність.

### Вступ

В умовах економічних та екологічних негараздів і старіння населення гнійні рани та трофічні виразки (ТВ) на тлі хронічної лімфовенозної недостатності стають все більш актуальною медичною проблемою. Встановлено, що ТВ на тлі варикозної хвороби нижніх кінцівок трапляються у 1-3 % населення індустріально розвинених країн [1]. Хронічними захворюваннями вен нижніх кінцівок страждає понад 35 % працездатного населення і понад 50 % людей пенсійного віку. Незважаючи на існування нових методів лікування частота рецидивів залишається у межах 20–70 % [2].

Причинами довготривалого загоєння ран є хронічне запалення, порушення мікроциркуляції та бактеріальне забруднення ранових поверхонь. Останнє включає некротичні тканини, колонізовані різними мікроорганізмами з утворенням біоплівки [3]. Біоплівки — це структуровані мікроорганізми, організовані в мікроколонії, які щільно прикріплені до ранових поверхонь [4]. Бактеріальне зараження трансформується в колонії, а мертвілі тканини утворюють поверхню, на яку прилипають біоплівки у хронічній рані. Звичайно, бакте-

ріальні біоплівки багатовидові. Деякі автори доводять, що поява бактеріальних біоплівки у рані є основною причиною неефективного лікування гострих ран і динамічного розвитку хронічних ран та виразок, які тривало не загоюються [5]. За оцінками Національного інституту здоров'я США 80 % мікробних інфекцій можна охарактеризувати як біоплівки [6].

За умови венозної гіпертензії у нижніх кінцівках поступово відбувається звуження просвіту капілярів внаслідок фіброзної трансформації стінок судин, що призводить до зменшення кількості функціонуючих капілярів до 25 % і супроводжується порушеннями мікроциркуляції та розвитком ішемії тканин і порушеннями трофіки. Відбувається вихід формених елементів крові через стінку капілярів у периваскулярний простір, що веде до фібротизації останнього. Компенсаторне розширення лімфатичних судин збільшує набряк і прогресивно погіршує мікроциркуляцію, посилюючи ішемію тканин у ділянці ранового дефекту [7]. Таким чином, ТВ та хронічна венозна недостатність супроводжують трофічні розлади кровопостачання і набряк, що за наявності ранових біоплівки робить перспективу загоєння ран досить пробле-

матичною і довготривалою. Із метою покращення результатів загоєння вважається за потрібне покращити умови загоєння шляхом усунення етіологічної причини виразкоутворення та зменшення бактеріальної контамінації ран. Відомо, що антибіотики системного та місцевого призначення за умови утворення біоплівки діють неефективно, що пояснюється особливостями бактерій у біоплівці, які значно відрізняються від бактерій у «вільних» популяціях [8].

Протокольний стандарт лікування ТВ включає використання антисептиків та місцевих і системних антибіотиків у поєднанні з пов'язками, хоча встановлено, що антисептики можуть руйнувати такі клітини як фібробласти і кератиноцити, що гальмує нормальний процес загоєння ран [9]. Окрім того, використання системних антибіотиків при лікуванні ТВ в умовах порушення мікроциркуляції тканин на тлі ХВН та недостатності кровообігу може бути неефективним [10]. Більше того, антибактеріальна терапія призводить до дисбактеріозу на всіх рівнях та розвитку резистентності мікрофлори до антибіотиків [11]. Не можна забувати про алергізацію і сенсibilізацію організму до антибактеріальних препаратів [12].

Частота ТВ у популяції, особливості їх перебігу в умовах хронічної венозної недостатності (ХВН), тривалість лікування і значна частота рецидивів (20-70 %), відсутність ефекту від застосування антибіотиків, що саме по собі у загальнобіологічному розумінні є негативним, визначає і обґрунтовує актуальність проблеми.

#### Мета досліджень

Вивчити особливості біоценозу ТВ нижніх кінцівок при хронічній венозній недостатності та можливості лікування інфікованих виразок з використанням полімерної дренуючої пов'язки без використання антибактеріальних препаратів.

#### Матеріали і методи досліджень

Під нашим спостереженням були 110 осіб, які страждали на рецидивуючі хронічні ТВ. Хворі були розподілені на дві групи. Критеріями включення хворих у дослідження бу-

ли наявність ТВ гомілки, що довго не загоювалися, наявність ХВН нижніх кінцівок при збереженні пульсації на артеріях нижніх кінцівок. До першої (основної) групи (n=57) ввійшли хворі, яким застосовували розроблений нами спосіб лікування ТВ нижніх кінцівок з використанням апатит полімерної дренуючої пов'язки (АПДП). У пацієнтів отримували інформовану згоду на запропоноване лікування. Другу групу (порівняння) склали хворі, яким були застосовані традиційні методи лікування (n=53): антибіотики за необхідністю, місцево - розчини антисептиків (бетадін, декасан), усі хворі окрім місцевого лікування отримували флебопротекторні препарати (нормовен, детралекс), дезагреганти (магнікор, атерокард). Поміж обстежених хворих, осіб чоловічої статі було 39 (35,52 %), жіночої — 71 (64,5 %). Середній вік хворих склав 62,5 років (від 45 до 80 років). Тривалість захворювання була у межах 1–5 років у 29 (26,4 %) хворих, 6–10 років у 53 (48,2 %) хворих, понад 10 років — у 28 (25,4 %). Площу ран визначали планіметричним методом, застосовуючи масштабну прозору плівку з підрахунком кількості квадратів площею 1 см<sup>2</sup> усередині контуру (табл. 1).

Більшість хворих 53 (48,2 %) мали стаж лікування у межах 6-10 років з рецидивним перебігом ТВ та площею ранового дефекту 5–10см<sup>2</sup> у 58 (52,7 %) осіб. З метою дослідження матеріал забирали з ранової поверхні ТВ і наносили на живильні середовища. Виділяли культуру, що домінує та досліджували чутливість мікрофлори до апатит полімерної дренуючої пов'язки (АПДП). Оцінку отриманих результатів проводили диско-дифузійним методом: на поживний агар Мюллер-Хинтона наносили отриману культуру, після чого на поверхню зараженого середовища на відстані 2 см накладали окремо диски з антибіотиками та АПДП. Облік результатів проводили після інкубації чашок у термостаті при t 35–37 °С через 18–20 год за діаметром зони затримки росту довкола дисків. Вимірювання виконували за допомогою лінійки.

Кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) штамів, які досліджували, визначали наступним чином: матеріал для дослідження

Таблиця 1

Розподіл хворих обох груп з виразками венозного генезу нижніх кінцівок відносно площі трофічної виразки

Площа виразки (см <sup>2</sup> )	Хворі обох груп (абс.)	Кількість хворих				Хворі обох груп (%)
		Основна група (абс.)	Група порівняння (абс.)	Основна група (%)	Група порівняння (%)	
2-4	7	4	3	7,14	5,5	6,4
5-10	58	30	28	53,6	51,8	52,7
11-20	36	17	19	30,4	35,2	32,7
21-40	9	5	4	8,9	7,4	8,2
		56	54	100	100	100
Всього хворих	n=110	110		100,0		



брали стерильним ватним тампоном, вносили у пробірку з 5 мл ізотонічного розчину, отриману суміш наносили по 0,1 см<sup>3</sup> на 5 % кров'яний агар. Чашки «Петрі» з посівами інкубували при температурі 37 °С протягом 24 годин. Підрахунок числа колоній культури, проводили мікроскопічно та перераховували на 1 см<sup>3</sup> розчину. З цією метою кількість колоній, які вирости на поживному середовищі, множили на 50.

Із метою лікування застосована АПДП, яка представляє собою альгінат-хітозановий поліелектролітний пористий каркас з додаванням дрібнодисперсних ( $\leq 63$  мкм) частинок наноструктурованого гідроксиапатиту (ГА), який, як ми раніше встановили, має сорбційні та антибактеріальні властивості і здатний очищати гнійні поверхні, у тому числі інфіковані виразки, не провокуючи розвитку дисбактеріозу, резистентності мікрофлори та алергійних проявів у зоні гострого чи хронічного запалення [13]. У якості біоактивного лікувального агенту до ГА додавали оксид цинку, який виявляє протимікробні властивості та надає матеріалу додаткової механічної міцності [14].

Швидкість загоєння ран вимірювали за формулою:

$$\Delta S = (S_0 - S_n) / (S_0 \cdot t) \times 100,$$

де  $\Delta S$  — відносна швидкість загоєння площі виразки (%),  $S_0$  — початкова площа ТВ при першому вимірі (см<sup>2</sup>),  $S_n$  — площа рани при наступному вимірюванні (см<sup>2</sup>),  $t$  — кількість діб між замірами. Середню швидкість зменшення ранових поверхонь ( $V_{\text{см}^2/\text{добу}}$ ) визначали за формулою:

$$V = (S - S_n) / t$$

де  $S$  — площа рани при попередньому вимірюванні,  $S_n$  — площа рани у даний момент,  $t$  — кількість діб між першим і наступним вимірюванням.

### Результати досліджень та їх обговорення

Із метою підтвердження антибактеріальних властивостей АПДП на основі гідроксиапатиту, як базового композитного матеріалу, і визначення особливостей біоценозу ТВ, ми провели бактеріологічне дослідження з визначенням мікроорганізмів, які найбільш часто трапляються на рановій поверхні ТВ. При вивченні мікробного пейзажу ранових дефектів встановлено наявність таких збудників: *Staphylococcus ssp* — 52,7 %, *Escherichia coli* — 34,6 %, *Streptococcus ssp* — 6,3 %, *Klebsiella ssp* — 3,1 %, *Proteus ssp* — 1,6 %. У всіх хворих мікробний спектр характеризувався полівалентністю мікробної асоціації з домінуванням якогось одного патогенного

штама. Інтенсивність мікробної контамінації складала 10<sup>6</sup> КУО/мл на поверхні всіх виразок до початку лікування та 10<sup>4</sup> КУО/мл на 3-тю добу і вже 10<sup>3</sup> КУО/мл на 5-ту добу застосування АПДП.

На 3-тю добу лікування рановий дефект очищався від некротично змінених тканин, значно зменшувався набряк та ексудація рани, зменшувалася гіперемія, набряк, значно зменшувалися больові відчуття. На 5–6 добу больові відчуття зникали, зменшувалася важкість у голміці та відчуття дискомфорту у ділянці ТВ, рановий дефект звільнявся від гнійно-фібринових нальотів, дно рани покривалося грануляціями, спостерігалася крайова епітелізація виразки та зменшення площі ранового дефекту до 10 %. З 8 доби застосування АПДП ознак запалення, ексудації, відчуття болю чи дискомфорту не було. Пов'язка суха, ранові дефекти при площі до 4 см<sup>2</sup> прикривалися струпом. У випадках площі ранової поверхні 21–40 см<sup>2</sup> спостерігалася крайова епітелізація. За нашими спостереженнями середня швидкість ранового загоєння становила 0,42 см<sup>2</sup>/добу площі ранової поверхні. Залежно від особливостей перебігу ранового процесу та площі ран середні терміни лікування в основній групі склали 19,6 діб, у групі порівняння — 28,2 днів. При висхідній площі ТВ в основній групі 2–4 см<sup>2</sup> (n=4) середній термін лікування склав 9,1 днів, а при площі ТВ 5–10 см<sup>2</sup> (n=30) середній термін лікування становив 16,7 днів. ТВ площею 11–20 см<sup>2</sup> (n=17) у середньому лікувалися 22,5 діб, ТВ площею 21–40 см<sup>2</sup> (n=5) — 30,3 днів. У групі порівняння при площі ТВ 2–4 см<sup>2</sup> (n=3) середній термін лікування — 15,3 діб, при площі ТВ 5–10 см<sup>2</sup> (n= 28) — 25,6 днів, при ТВ площею 11–20 см<sup>2</sup> (n=19) — 31,4 діб, при площі 21–40 см<sup>2</sup> (n=4) — 40,5 днів. У 9 (16,6 %) хворих групи порівняння не вдалося досягти повного закриття ранового дефекту, спостерігалася лише крайова епітелізація.

У подальшому визначали чутливість мікрофлори ТВ *Staphylococcus spp*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp*, *Klebsiella* до АПДП, результати якої наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Гальмування росту мікроорганізмів АПДП з оксидом цинку (20 %)

Мікрофлора	Затримка зони росту, мм
	Середнє значення
<i>Staphylococcus spp.</i> n=31	16,3
<i>Escherichia coli</i> n=19	16,6
<i>Streptococcus spp.</i> n=4	15,3
<i>Klebsiella ssp.</i> n=2	19,3

Дані, приведені у табл. 2, наочно демонструють гальмівний вплив АПДП з оксидом цинку (20 %) на найбільш поширені збудники, які

контамінують ТВ. Відсутність зони росту цих культур спостерігалася у межах 15,3–19,3 мм. Найбільш чутливим до АПДП виявився штам *Klebsiella ssp.* — 19,3 мм, найменш чутливим був *Streptococcus spp* — 15,3 мм.

#### Висновки

1. У мікробіоцинозі ТВ обстежених хворих домінує *Staphylococcus ssp* у 52,7 %, *Escherichia coli* — у 34,6 % .

2. Найбільш чутливим до АПДП виявився штам *Klebsiella ssp.* — 19,3 мм, найменш чутливим — *Streptococcus spp* — 15,3 мм.

3. Застосування АПДП без використання антибіотиків при лікуванні хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на фоні ХВН призводить до зменшення мікробної контамінації на 25 % ( $10^2$  КУО/мл) на третю добу після застосування АПДП і на 50 % ( $10^3$  КУО/мл) — на 5 добу лікування. Зникнення ознак периферійного запалення тканин та початок епітелізації рани проявляється вже з 5 доби лікування.

4. Середній термін лікування у основній групі склав — 19,6 доби, у групі порівняння — 28,2 доби.

#### ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

- Bonkemeyer Millan S, Gan R, Townsend PE. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(5):298–305. PMID: 31478635
- Mościcka P, Szewczyk M T, Cwajda-Białasik J, Jawień A. The role of compression therapy in the treatment of venous leg ulcers. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 2019; 28(6), 847–852. <https://doi.org/10.17219/acem/78768>
- Ammons MC. Anti-biofilm strategies and the need for innovations in wound care. *Recent patents on anti-infective drug discovery*. 2010; 5(1), 10–17. <https://doi.org/10.2174/157489110790112581>
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP Review Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. 1999; May 21; 284(5418):1318–22.
- Davis SC, Ricotti C, Cazzaniga A, Welsh E, Eaglstein WH, Mertz PM Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound Repair Regen*. 2008; Jan-Feb; 16(1):23–9.
- Davies D Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(2): 114–122.
- Коркушко ОВ., Чеботарев ДФ, Калиновская ЕГ. Гериятрия в терапевтической практике. Київ: Здоров'я; 1993. 839 с.
- Davey ME, O'Toole GA. Microbial biofilms: From ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000; 64(4): 847–867.
- Wilson JR, Mills JG, Prather ID, Dimitrijevic SD. A toxicity index of skin and wound cleansers used on in vitro fibroblasts and keratinocytes. *Adv Skin Wound Care* 2005; 18(7): 373–378.
- Sen CK, Roy S, Mathew-Steiner S S, Gordillo GM. Biofilm Management in Wound Care. *Plastic and reconstructive surgery*. 2021; 148(2), 275e–288e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000008142>
- Sidhu M, Poorten D. The gut microbiome. *Australian family physician*. 2017; 46(4), 206–211.
- Shu SA, Yuen A, Woo E, Chu KH, Kwan HS, Yang GX, Yang Y, Leung P. Microbiota and Food Allergy. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2019; 57(1), 83–97. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8723-y>
- Sukhodub LB, Kumeda M, Bielai V, Sukhodub LF. Hydroxyapatite-biopolymers-ZnO composite with sustained Ceftriaxone release as a drainage system for treatment of purulent cavities. *Carbohydrate polymers/* 2021; 266, 118137. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118137>
- Pogrebnyak A, Sukhodub LF, Sukhodub LB, Bondar O, Kumeda M, Shaimardanova B, Turlybekuly A. Composite material with nanoscale architecture based on bioapatite, sodium alginate and ZnO microparticles. *Ceramics International*. 2019; 45(6): 7504–7514. DOI: 10.1016/j.ceramint.2019.01.043j.

#### REFERENCES

- Bonkemeyer Millan S, Gan R, Townsend PE. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(5):298–305. PMID: 31478635
- Mościcka P, Szewczyk M T, Cwajda-Białasik J, Jawień A. The role of compression therapy in the treatment of venous leg ulcers. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 2019; 28(6), 847–852. <https://doi.org/10.17219/acem/78768>
- Ammons MC. Anti-biofilm strategies and the need for innovations in wound care. *Recent patents on anti-infective drug discovery*. 2010; 5(1), 10–17. <https://doi.org/10.2174/157489110790112581>
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP Review Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. 1999; May 21; 284(5418):1318–22.
- Davis SC, Ricotti C, Cazzaniga A, Welsh E, Eaglstein WH, Mertz PM Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound Repair Regen*. 2008; Jan-Feb; 16(1):23–9.
- Davies D Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(2): 114–122.
- Korkushko OV., Chebotarev DF, Kalynovskaia EH. Heryatryia v terapevtycheskoi praktyke. Kyiv: Zdorovia; 1993. 839 s.
- Davey ME, O'Toole GA. Microbial biofilms: From ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000; 64(4): 847–867.
- Wilson JR, Mills JG, Prather ID, Dimitrijevic SD. A toxicity index of skin and wound cleansers used on in vitro fibroblasts and keratinocytes. *Adv Skin Wound Care* 2005; 18(7): 373–378.
- Sen CK, Roy S, Mathew-Steiner S S, Gordillo GM. Biofilm Management in Wound Care. *Plastic and reconstructive surgery*. 2021; 148(2), 275e–288e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000008142>
- Sidhu M, Poorten D. The gut microbiome. *Australian family physician*. 2017; 46(4), 206–211.



12. Shu SA, Yuen A, Woo E, Chu KH, Kwan HS, Yang GX, Yang Y, Leung P. Microbiota and Food Allergy. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2019; 57(1), 83–97. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8723-y>
13. Sukhodub LB, Kumeda M, Bielai V, Sukhodub LF. Hydroxyapatite-biopolymers-ZnO composite with sustained Ceftriaxone release as a drainage system for treatment of purulent cavities. *Carbohydrate polymers/* 2021; 266, 118137. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118137>
14. Pogrebnyak A, Sukhodub LF, Sukhodub LB, Bondar O, Kumeda M, Shaimardanova B, Turlybekuly A. Composite material with nanoscale architecture based on bioapatite, sodium alginate and ZnO microparticles. *Ceramics International*. 2019; 45(6): 7504-7514. DOI: 10.1016/j.ceramint.2019.01.043].

FEATURES OF THE  
BIOCENOSIS  
OF TROPHIC ULCERS  
ON THE BACKGROUND  
OF CHRONIC VENOUS  
INSUFFICIENCY, THE  
POSSIBILITY  
OF TREATMENT

*I. Duzhiy, V. Bielai,  
L. Sukhodub, V. Pak,  
O. Yasnikovsky*

**Summary.** *Introduction.* The reasons for long-term healing of TU of the lower extremities are bacterial contamination of ulcers with the formation of biofilms.

*The urgency of the problem.* The frequency of TU of the lower extremities, microbial resistance and a significant frequency of relapses (20–70 %) determines and justifies the urgency of the problem.

*Goal.* To study the features of the TU biocenosis of the lower extremities and the possibility of treatment without the use of antibiotics.

*Materials and methods.* Patients with TU were divided into two groups. The first (main) group (n = 57) included patients who received apatite polymer drainage bandage, the second group (comparison) consisted of patients treated with traditional methods (n = 53). Smears from the wound surface of the TU were examined for sensitivity to APDB.

*Results and discussion.* The intensity of microbial contamination of TU before treatment was  $10^6$ CFU / ml, on the 3rd day after application of APDB —  $10^4$ CFU/ml, on the 5th day —  $10^3$ CFU/ml. The average rate of wound healing was 0.42 cm<sup>2</sup>/day of the wound surface area.

*Conclusions.* 1. *Staphylococcus ssp* dominates in microbiocenosis TU — 52.7 %, *E. coli* — 34.6 %. 2. The use of APDB without the use of antibiotics reduces microbial contamination. 3. The average duration of treatment in the main group was 19.6 days in the comparison group — 28.2 days.

**Key words:** *trophic ulcer, microbial contamination, apatite polymer drainage bandage, antibiotic resistance.*