

DOI 10.17516/1997-1389-0369

УДК 615.46.015

Treatment of Non-Healing Trophic Ulcers in Patients with Chronic Venous Insufficiency Using Wound Coatings Based on Bacterial Cellulose Loaded with Silver Nanoparticles

Nadezhda M. Tyukhteva*,
Yuri S. Vinnik, Natalia S. Solovyeva,
Andrey P. Zuev and Leonid A. Polezhaev
*Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State
Medical University
Krasnoyarsk, Russian Federation*

Received 15.08.2021, received in revised form 05.10.2021, accepted 12.11.2021

Abstract. Chronic venous insufficiency is a common condition that affects people of different ages. Trophic ulcers are a complication of venous insufficiency which is difficult to treat. Therefore, development of new, combined methods of treatment using coatings that have both antibacterial and wound healing properties is a topical issue. The article presents a comparative analysis of clinical trials of wound coatings based on bacterial cellulose (experimental group 1), cellulose loaded with silver (experimental group 2), and «Hydrocall» (control group) in treatment of trophic ulcers in patients with chronic venous insufficiency. Application of all types of wound coatings demonstrated a positive dynamics of healing. Complete epithelialization was observed in experimental group 2 by the 42nd day, whereas in patients of the control group, epithelialisation was not complete by the 45th day. Thus, application of wound coatings based on cellulose loaded with silver shortened the epithelialisation process and trophic ulcers healing, which justifies to their efficiency and practicality.

Keywords: wound coating, trophic ulcer, cellulose, nanosilver.

Citation: Tyukhteva N. M., Vinnik Yu.S., Solovyeva N. S., Zuev A. P., Polezhaev L. A. Treatment of non-healing trophic ulcers in patients with chronic venous insufficiency using wound coatings based on bacterial cellulose loaded with silver nanoparticles. J. Sib. Fed. Univ. Biol., 2021, 14(4), 526–532. DOI: 10.17516/1997-1389-0369

© Siberian Federal University. All rights reserved

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

* Corresponding author E-mail address: markelova_nadya@mail.ru

ORCID: 0000-0002-3773-8741 (Tyukhteva N.M.); 0000-0002-8995-2862 (Vinnik Yu.S.)

Результаты применения раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы, нагруженной наночастицами серебра, у больных с длительно незаживающими трофическими язвами на фоне хронической венозной недостаточности

**Н. М. Тюхтева, Ю. С. Винник,
Н. С. Соловьева, А. П. Зуев, Л. А. Полежаев**
*Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Российская Федерация, Красноярск*

Аннотация. Распространенной патологией среди населения различного возраста является хроническая венозная недостаточность. Трофические язвы – осложнение венозной недостаточности, лечение которых сопряжено с большими трудностями. В связи с этим актуальной остается разработка новых, комбинированных методов лечения с применением перевязочных средств, обладающих одновременно антибактериальными и ранозаживляющими свойствами. В статье представлен сравнительный анализ результатов клинических испытаний раневых покрытий, основой которых является целлюлоза биологического происхождения (исследуемая группа 1) и целлюлоза, нагруженная серебром (исследуемая группа 2), в сравнении с раневым покрытием «Гидроколл» у больных с длительно незаживающими трофическими язвами на фоне хронической венозной недостаточности. В результате применения различных раневых покрытий во всех случаях отмечена положительная динамика течения раневого процесса, однако в группе сравнения к 45-м суткам эпителизация не завершилась, в то же время в исследуемой группе 2 к 42-м суткам наступила полная эпителизация длительно незаживающих трофических язв. Таким образом, раневые покрытия на основе целлюлозы, нагруженной серебром, позволяют добиться сокращения сроков заживления и эпителизации трофических язв, что свидетельствует об эффективности и целесообразности их применения.

Ключевые слова: раневое покрытие, трофическая язва, целлюлоза, наносеребро.

Цитирование: Тюхтева, Н. М. Результаты применения раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы, нагруженной наночастицами серебра, у больных с длительно незаживающими трофическими язвами на фоне хронической венозной недостаточности / Н. М. Тюхтева, Ю. С. Винник, Н. С. Соловьева, А. П. Зуев, Л. А. Полежаев // Журн. Сиб. федер. ун-та. Биология, 2021. 14(4). С. 526–532. DOI: 10.17516/1997-1389-0369

Введение

Одна из серьезных проблем медицины – поиск эффективных методов лечения

осложнений у больных с хронической венозной недостаточностью. Трофические язвы нижних конечностей, обусловленные нару-

шением в работе венозной системы, обрекают таких пациентов на длительный период лечения, а следовательно, страдает качество жизни. Вышеуказанная патология достаточно распространена среди населения различного возраста (Благитко и др., 2004; Bogdanets et al., 2007; Bogomolov, Slobodianiuk, 2013).

Лечение венозных трофических язв – длительный и трудоемкий процесс, поскольку явления, вызванные трофическими нарушениями, крайне тяжело поддаются лечению (Гостищев, 2007; Olson et al., 2002). В связи со сложным и длительным лечением продолжают научно-исследовательские и практические работы, направленные на поиск оптимального метода, позволяющего снизить сроки фаз раневого процесса и уменьшить длительность стационарного и амбулаторного лечения. Для достижения желаемого эффекта применяемые раневые покрытия, перевязочные средства должны обладать одновременно несколькими свойствами, поскольку в ином случае динамика в лечении слабopоложительная (Дибиров, 2008; Carrugi et al., 2014). Фармацевтические компании представляют множество раневых покрытий, таких как гели, губки, пленки, пленкообразующие композиции, гидроколлоиды, порошки, пасты, комбинации различных материалов, обладающих рядом преимуществ, в отличие от традиционной марли, сетки, нетканого полотна (Лечиев и др., 2015; Robson et al., 2006).

Оптимальными средствами в лечении длительно незаживающих трофических язв на фоне хронической венозной недостаточности являются раневые покрытия, представляющие собой своеобразную лекарственную форму. Применение таких покрытий позволяет значительно повысить эффективность лечения. Разработаны и разрабатываются новые материалы, активно применяются полимеры биологического и целлюлоза микробио-

го происхождения, что позволяет улучшить результаты и прогнозы лечения за счет воздействия одновременно нескольких свойств (Будневский и др., 2017; Ambrozy et al., 2013; Volova et al., 2018).

Комбинация раневых покрытий с различными препаратами достаточно перспективное направление научной деятельности, поскольку положительных результатов лечения больных с длительно незаживающими трофическими язвами на фоне хронической венозной недостаточности удается достичь в разы быстрее по сравнению с классическими методами лечения.

Цель работы – улучшить результаты лечения больных с инфицированными трофическими язвами на фоне хронической венозной недостаточности с помощью высокотехнологичных раневых покрытий биологического происхождения. Были проведены клинические испытания раневых покрытий, основой которых служит целлюлоза биологического происхождения и целлюлоза, нагруженная серебром, в сравнении с раневым покрытием «Гидроколл» у больных с длительно незаживающими трофическими язвами на фоне хронической венозной недостаточности.

Материалы и методы

Работа носит клинический характер, выполнена на клинической базе кафедры общей хирургии имени проф. М. И. Гульмана в хирургическом отделении № 2 ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» город Красноярск» совместно с кафедрой медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии СФУ.

В исследование были включены пациенты с длительно незаживающими трофическими язвами нижних конечностей на фоне хронической венозной недостаточности (n=45). Группу сравнения состави-

ли больные (n=15), у которых в качестве раневого покрытия были использованы повязки «Гидроколл», исследуемая группа 1 (n=15) – с применением целлюлозы микробного происхождения, исследуемая группа 2 (n=15) – с применением комбинации серебра и целлюлозы микробного происхождения. Образцы бактериальной целлюлозы (БЦ) получены в Сибирском федеральном университете (патент РФ на изобретение № 2568605 «Штамм бактерий *Komagataeibacter xylinus* – продуцент бактериальной целлюлозы»).

Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, фазе раневого процесса и площади ран. Сроки наблюдения за пациентами колебались от 14 до 42 сут. Методы исследования включали клиническую оценку раневого процесса, планиметрию ран, рН-метрию. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Statistica 6.1. Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Для описания использовали среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), сравнение проводили с помощью параметрических методов статистики, предварительно оценивая равенство дисперсии с помощью критерия Левена. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Применение комбинации целлюлозы микробного происхождения и серебра позволяет оптимизировать раневой процесс, сократить время появления и заполнения ран зрелой грануляционной тканью на 3 и 3–14 суток соответственно, повысить частоту эпителизации на 28,7 % по сравнению с традиционной терапией. У всех больных при поступлении в стационар отмечался высокий уровень эндогенной интоксикации. Согласно

анализу результатов клинико-лабораторных показателей больных исследуемой группы 2 на вторые сутки с начала лечения отмечалось снижение температуры тела, а к 6–7-м суткам показатели приближались к норме. Достоверное снижение показателей эндотоксикоза отмечено уже на третьи сутки наблюдения. Количество лейкоцитов в крови у больных исследуемой группы 2 до лечения составило $18,5 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$, а к 10-м суткам лечения этот показатель не превышал нормального уровня – $8,7 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). В первые сутки лечения лейкоцитарный индекс интоксикации составлял $5,22 \pm 2,10$ ед., на фоне проводимого лечения достоверное ($p < 0,05$) снижение этого показателя до $2,97 \pm 0,41$ ед. происходило к пятым суткам.

Динамика показателей рН на фоне применения различных способов местного воздействия на раневой процесс была различной (табл. 1). Благодаря комбинированному методу лечения с применением раневого покрытия на основе бактериальной целлюлозы в сочетании с наносеребром, к 6-м суткам показатель рН становился нейтральным, а к 14-м суткам среда становилась слабокислой, приближаясь в течение раневого процесса к наиболее оптимальным значениям.

Планиметрия трофических язв, расчет индекса Л. Н. Поповой, рН-метрия позволяли оценить клиническое течение процесса. Система оценки динамики раневого процесса представлена в табл. 2. При клинической оценке течения раневого процесса учитывались такие критерии, как сроки исчезновения отека, появление единичных грануляций, заполнение трофических язв зрелой грануляционной тканью, начало эпителизации и наступление полной эпителизации.

Результаты лечения показали, что в группе сравнения переход раневого процесса во вторую фазу был длительным,

Таблица 1. Динамика pH ран у больных в группе сравнения (ГС) и исследуемых группах (ИГ)

Table 1. Dynamics of wound pH in patients of control and experimental groups

Сроки регистрации pH	Группы больных		
	ГС	ИГ 1	ИГ 2
До лечения	8,43±0,12	8,71±0,10*	8,77±0,09*
6-е сутки	8,02±0,28	7,74±0,24*	7,73±0,24*
14-е сутки	7,11±0,31	6,63±0,22*	6,33±0,36*
21-е сутки	6,80±0,25	5,42±0,45*	5,27±0,44*

* – достоверность различия между исследуемой группой и группой сравнения ($p \leq 0,05$).

Таблица 2. Методика оценки результатов лечения

Table 2. Evaluation criteria for treatment results

Критерии оценки	Результаты лечения		
	Хорошие	Удовлетворительные	Неудовлетворительные
Исчезновение перифокального отека, сут.	< 4	5–8	> 9
Появление единичных грануляций, сут.	< 6	7–10	> 10
Заполнение ран зрелой грануляционной тканью, сут.	< 10	11–16	> 16
Появление краевой эпителизации, сут.	< 11	12–17	> 17
Полная эпителизация, сут.	< 30	31–35	> 35
Индекс Л. Н. Поповой во II и III фазах раневого процесса, %	> 4	3–4	< 3

Таблица 3. Оценка результатов лечения в группе сравнения (ГС) и исследуемой группе 2 (ИГ2)

Table 3. Treatment results in the control and experimental group 2

Критерии оценки динамики	Результаты лечения (% пациентов)					
	Хорошие		Удовлетворительные		Неудовлетворительные	
	ГС	ИГ2	ГС	ИГ2	ГС	ИГ2
Исчезновение перифокального отека	-	7 (46,7 %)	4 (26,6 %)	5 (33,3 %)	11 (73,4 %)	3 (20 %)
Появление единичных грануляций	-	7 (46,7 %)	4 (26,6 %)	8 (53,3 %)	11 (73,4 %)	-
Заполнение ран зрелой грануляционной тканью	-	5 (33,3 %)	5 (33,3 %)	10 (66,7 %)	10 (66,7 %)	-
Появление краевой эпителизации	-	5 (33,3 %)	3 (20 %)	8 (53,3 %)	12 (80 %)	2 (13,3 %)
Полная эпителизация	4 (26,6 %)	5 (33,3 %)	5 (33,3 %)	8 (53,3 %)	6 (40,1 %)	2 (13,3 %)

у 6 (40,1 %) больных к 45-м суткам эпителизация не завершилась (табл. 3). Оценка скорости заживления ран в исследуемой группе

2 свидетельствовала о достижении хороших и удовлетворительных результатов – к 42-м суткам у 13 (86,7 %) пациентов наступила

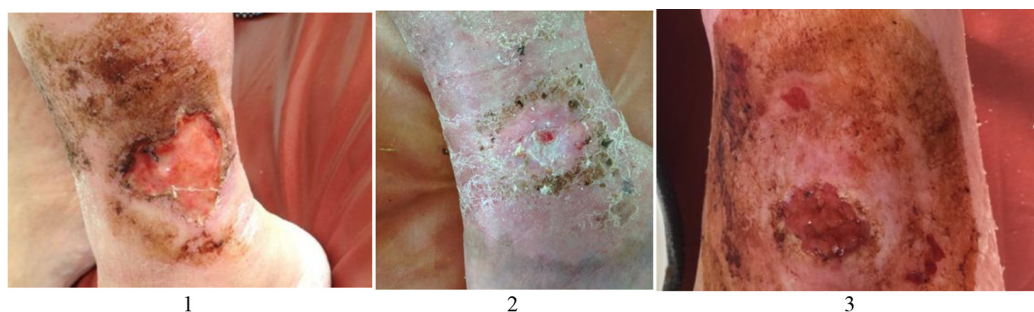


Рис. Клинические примеры применения раневых повязок: 1 – больная Е., 56 лет. Длительно незаживающая трофическая язва на левой голени, 5-е сутки – очищение дна язвы, намечены процессы краевой эпителизации; 2 – больной Ф., 66 лет. Длительно незаживающая трофическая язва на правой голени, 6-е сутки – очищение дна язвы, намечены процессы краевой эпителизации; 3 – больной И., 45 лет. Длительно незаживающая трофическая язва, 9-е сутки – зрелые розовые грануляции, активная краевая эпителизация

Fig. Clinical examples of the use of wound coatings: 1 – Patient E., 56 years. Long-term non-healing trophic ulcer of the lower third of the left leg, 5th day – cleansing of the bottom of the ulcer, marginal epithelialisation is outlined; 2 – Patient F., 66 years. Long-term non-healing trophic ulcer of the lower third of the right leg, 6th day – cleansing of the bottom of the ulcer, marginal epithelialisation is outlined; 3 – Patient I., 45 years. Long-term non-healing trophic ulcer, 9th day – mature pink granulation, active marginal epithelialisation

полная эпителизация длительно незаживающих трофических язв. На рисунке представлены клинические примеры.

Заключение

Применение комбинированного метода лечения, включающее раневое покрытие на основе целлюлозы микробного происхождения и серебра, позволяет достичь больших успехов в лечении больных с длительно незаживающими трофическими язвами на фоне хронической венозной недостаточности в сравнении с другими вышепредставленными методами. Происходит более быстрое

и интенсивное очищение и эпителизация трофических язв, покрытие является подобием матрицы для образования новых тканей. Смена повязки менее болезненна для пациента, на поверхности целлюлозы удаляются некрозы и фрагменты разрушенных клеток. Целлюлоза микробного происхождения в комбинации с серебром обладает рядом важных функций: служит барьером против возникновения вторичных инфекций, ограничивает потерю жидкости и одновременно с этим обеспечивает необходимую аэрацию раны, а следовательно, и ускорение процессов заживления таких ран.

Список литературы / References

Благитко Е. М., Бурмистров В. А., Колесников А. П., Михайлов Ю. И., Родионов П. П. (2004) *Серебро в медицине*. Новосибирск, Наука-Центр, 254 с. [Blagitko E. M., Burmistrov V. A., Kolesnikov A. P., Mikhailov Yu. I., Rodionov P. P. (2004) *Silver in medicine*. Novosibirsk, Nauka-Centr, 254 p. (in Russian)]

Будневский А. В., Цветикова Л. Н., Андреев А. А., Карапатьян А. Р., Чуян А. О. (2017) Опыт применения мобильного приложения «+WoundDesk» для оценки динамики репарации экспериментальных ран. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии*, 5(1) [Budnevskiy A. V., Andreev A. A., Tsvetikova L. N., Karapityan A. R., Chuyan A. O. (2017) The

practice of use of +WoundDesk mobile application for evaluation of experimental wound repair dynamics. *Modeling, Optimization and Information Technology* [Modelirovanie, optimizaciya i informacionnye tekhnologii], 5(1) (in Russian)]

Гостищев В.К. (2007) *Инфекции в хирургии: руководство для врачей*. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 761 с. [Gostishchev V.K. (2007) *Infections in surgery: a guide for physicians*. Moscow, GEOTAR-Media, 761 p. (in Russian)]

Дибиров М.Д. (2008) Хроническая венозная недостаточность и трофические язвы у пациентов пожилого и старческого возраста. *Справочник поликлинического врача*, 6: 39–42 [Dibirov M.D. (2008) Chronic venous insufficiency and trophic ulcers in elderly and senile patients. *Outpatient Doctor's Guide* [Spravochnik poliklinicheskogo vracha], 6: 39–42 (in Russian)]

Лечиев И. У., Берсанов Р. У., Сипова М. М. (2015) Майодил и Аевит – этиопатогенетические предпосылки применения в комплексном лечении трофических язв. *Вестник МАНЭБ*, 20(3): 34–39 [Lechiev I. U., Bersanov R. U., Sipova M. M. (2015) Mayodil and Aevitum – etiopathogenetical background application in treatment of venous ulcers. *Bulletin of the International Academy of Ecology and Life Safety* [Vestnik MANEB], 20(3): 34–39 (in Russian)]

Ambrozy E., Waczulikova I., Willfort A., Boehler K., Cauza K., Ehringer H., Heinz G., Koppensteiner R., Maric S., Gschwandtner M.E. (2013) Healing process of venous ulcers: the role of microcirculation. *International Wound Journal*, 10(1): 57–64

Bogdanets L. I., Berezina S. S., Kirienko A. I. (2007) Conception of «humid» healing of venous ulcers. *Khirurgiia*, 5: 60–63

Bogomolov M. S., Slobodianiuk V. V. (2013) Treatment of trophic ulcers of different etiology. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova*, 172(5): 34–40

Cappugi P., Comacchi C., Torchia D. (2014) Photodynamic therapy for chronic venous ulcers. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, 22(2): 129–131

Olson M. E., Ceri H., Morck D. W., Buret A. G., Read R. R. (2002) Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility of antibiotics. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 66(2): 86–92

Robson M. C., Cooper D. M., Aslam R., Gould L. J., Harding K. G., Margolis D. J., Ochs D. E., Serena T. E., Snyder R. J., Steed D. L., Thomas D. R., Wiersma-Bryant L. (2006) Guidelines for the treatment of venous ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 14(6): 649–662

Volova T. G., Prudnikova S. V., Sukovatyi A. G., Shishatskaya E. I. (2018) Production and properties of bacterial cellulose by the strain *Komagataeibacter xylinus* B-12068. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(17): 7417–7428