

П. Дж. Алвес, лабораторний відділ дослідження ран, Католицький університет Португалії, м. Порту, Португалія; **Р. Баррето**, Спеціалізований центр діагностики та лікування ран, м. Фуншал, Португалія; **Б. Барруа**, Французьке товариство Ескар, м. Сен-Сатурнен, Франція; **Л. Грісон**, військово-медичний підрозділ Збройних сил Бельгії, м. Брюссель, Бельгія; **С. Мім**, департамент геріатрії та відділення догляду за ранами, лікарня Ротшильда, Університет Сорбонни, м. Париж, Франція; **С. Монстре**, відділення пластичної хірургії, Університетська лікарня Гента, м. Гент, Бельгія

Сучасна роль антисептиків у лікуванні хронічних ран

До вашої уваги представлено основні результати дослідження міжнародної групи експертів стосовно ефективності, безпечності та переносимості місцевих антисептиків при лікуванні критично колонізованих, інфільтрованих біоплівками хронічних ран. Розглянуто особливості застосування повідон-йоду для догляду за ранами. Представлено новий алгоритм лікування хронічних ран, що довго не загоюються, із критичною колонізацією або інфільтрацією біоплівками.

Ключові слова: хронічна рана, біоплівка, критична колонізація, повідон-йод.

Загоєння рани — складний та високо-організований процес, необхідний для відновлення фізіологічної бар’єрної функції шкіри, який запобігає подальшим ушкодженням або інфекційним ускладненням [1, 2]. Звичайний процес загоєння рани включає три послідовні фази: запалення, проліферацію та ремоделювання [1], що опосередковуються різними типами клітин, включаючи фібробласти, кератиноцити, ендотеліальні клітини та макрофаги, активність яких ретельно координується рядом факторів росту, цитокінів та хемокинів [3]. Однак порушення фізіологічного перебігу фаз загоєння може призвести до розвитку хронічної рани [1, 4]. Хронічні рани, що включають трофічні виразки нижніх кінцівок (внаслідок хронічної венозної або артеріальної недостатності), синдром діабетичної стопи та пролежні, є значним тягарем як для окремого пацієнта, так і для системи охорони здоров’я у цілому [5, 6].

Існує багато факторів, які можуть бути причиною затримки та/або неспроможності загоєння хронічної рани, а саме: вік пацієнта, нутритивний статус (наприклад, ожиріння), насиченість рани киснем, а також наявність хронічного захворювання (наприклад, цукрового діабету) або імунодефіцитного стану [7, 8]. Деякі види лікування також можуть перешкоджати загоєнню ран, наприклад хіміотерапевтичні засоби, променева терапія, тривале застосування кортикостероїдів та нестероїдних протизапальних препаратів [9, 10].

Утім чи не найбільш вагомим фактором, який може вплинути на загоєння хронічної рани, а згодом збільшити ймовірність її інфікування, є інфільтрація біоплівками [11–14]. Останні являють собою структуровані угруповання бактерій, обмежені загальною захисною полімерною мембраною й здатні прикріплюватися до будь-якої поверхні [11, 15, 16]. Біоплівки перешкоджають нормальному перебігу процесу загоєння рани, утримуючи її у фазі запалення [17, 18]. Нещодавній систематичний огляд та метааналіз показали, що поширеність біоплівок у хронічних ранах становить 78,2% [13, 20]. Їх важко візуалізувати макроскопічно, і незалежно від того, розташовані біоплівки на поверхні чи глибоко у рані, їх ідентифікація та діагностика можуть бути складними [21].

Нещодавно було розроблено керівні настанови, покликані допомогти клініцистам у розпізнаванні ознак і симптомів біоплівок при хронічних ранах, а отже, оптимізувати догляд за пацієнтами [21]. Проте на даний час не існує золотого стандарту діагностичних тестів, які б дозволили лікарям підтверджувати наявність біоплівок у хронічних ранах [11, 18, 21, 26].

До теперішнього часу терапія, спрямована на знищення біоплівок у хронічних ранах, ґрунтувалася переважно на використанні звичайних антибіотиків та антисептиків [16]. Однак біоплівки можуть бути дуже стійкими до антимікробних засобів, що призводить до неефективності лікування [31–35]. Останні настанови рекомендують використання місцевих антисептиків як терапії першої лінії при лікуванні хронічних ран [21].

Автори провели огляд літератури з метою порівняння антисептиків для лікування хронічних ран — повідон-йоду та срібла й на основі отриманих результатів

запропонували новий алгоритм лікування хронічних, важко колонізованих, інфільтрованих біоплівками ран.

Антимікробний спектр дії

Відмінності в антимікробному спектрі активності повідон-йоду та срібла зумовлені різними механізмами дії кожного з антисептиків.

Повідон-йод

Спектр активності повідон-йоду включає грампозитивні й грамнегативні бактерії (у т.ч. штами, стійкі до антисептиків та антибіотиків), гриби, найпростіші, віруси, спорові бактерії та амеби [37–43]. Результати досліджень показують, що повідон-йод демонструє швидкий початок дії та виражену антимікробну активність після часу експозиції 1 хв [71, 72]. Дослідження продемонстрували потужну антимікробну ефективність повідон-йоду проти деяких вірусів (вірус Ебола, коронавірус MERS-CoV та коронавірус SARS-CoV) усього через 15 с після контакту [73–75]. Крім того, нещодавні дослідження in vitro показали, що повідон-йод також проявляє швидку й потужну активність проти вірусу SARS-CoV-2. Результати продемонстрували, що розчини повідон-йоду проявляли $\geq 99,99\%$ віруліцидну активність проти SARS-CoV-2 після 30-секундної експозиції, а отже, повідон-йод може стати важливою складовою майбутніх стратегій боротьби з інфекцією COVID-19 [76]. Незважаючи на більш ніж 150-річне використання цього антисептика, немає свідчень щодо стійкості бактерій до йоду, що пов’язано з його численними механізмами дії [44, 45, 48, 77]. Крім того, немає доказів перехресної резистентності до антибіотиків або інших антисептиків при застосуванні повідон-йоду у широкому діапазоні грампозитивних і грамнегативних бактерій [40, 46, 47].

Препарати на основі срібла

Лікарські засоби для догляду за ранами, що містять срібло (солі срібла,

колоїдне срібло, наночастинки срібла), потребують вивільнення його позитивно заряджених іонів для прояву антимікробної активності [68, 78, 79]. Деякі композиції з більш високим вивільненням срібла продемонстрували антимікробну активність через 30 хв після контакту з клінічно значущими бактеріями [81]. Засоби на основі срібла проявляють бактерицидну активність щодо грамнегативних і грампозитивних бактерій, деяких грибів та вірусів [56–62]. Проте було задокументовано стійкість бактерій до іонів срібла [63–66], яка, згідно з отриманими даними, кодується на плазмідах [82]. Це викликає особливе занепокоєння, оскільки перенесення плазмід між бактеріями у хронічних ранах може викликати стійкість до іонів срібла у багатьох видів бактерій [83].

Ефективність проти біоплівок

Всесвітня організація світових лікувальних товариств (The World Union of Wound Healing Societies) визнала йод ефективним антимікробним засобом проти біоплівок [18], що було підтверджено у численних дослідженнях. Субінгібіторні концентрації повідон-йоду (0,17, 0,35 та 0,7%) пригнічували розвиток біоплівок *Staphylococcus epidermidis* та *S. aureus* — двох найпоширеніших видів бактерій, що присутні у хронічних ранах [17, 85]. Hill та співавт. (2010), використовуючи in vitro модель біоплівок хронічної рани, продемонстрували, що змішані біоплівки *Pseudomonas* та *Staphylococcus* руйнувалися під впливом 1% розчину повідон-йоду. Притому що ані ципрофлоксацин, ані флуоксацилін не мали такого ефекту [86]. Крім того, у цьому ж дослідженні зрілі 7-денні змішані біоплівки були повністю зруйновані після застосування розчину повідон-йоду [86].

Повідон-йод у знижених концентраціях (0,25%) був ефективний in vitro стосовно біоплівок, сформованих стійкими до багатьох препаратів *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *C. albicans* [87]. У дослідженнях доведено, що 10% розчин

повідон-йоду здатний руйнувати як ранні (90 хв), так і зрілі (48 год) біоплівки, утворені *Candida auris* — стійкими до антимікробних засобів дріжджами [88, 89].

Ефективність повідон-йоду проти біоплівок зумовлена швидким початком дії (in vitro), при цьому повне знищення зрілих 3-денних біоплівок *S. aureus* та *P. aeruginosa* досягається вже після 15-хвилинної експозиції. Крім того, 10% розчин повідон-йоду продемонстрував більшу ефективність проти біоплівок, що склалися з *P. aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *MRSA* та *Bacteroides fragilis* порівняно з 0,05% розчином ацетату срібла. За результатами дослідження використання повідон-йоду виявилось найбільш ефективним у зменшенні кількості бактерій із плином часу (57%) порівняно з ацетатом срібла (27%) [91]. У подальшому дослідженні пов’язки з йодом продемонстрували більшу антимікробну ефективність проти зрілих біоплівок *P. aeruginosa* та *S. aureus* протягом 24 год порівняно із пов’язками на основі срібла [92].

Цитотоксичність та переносимість

Основними функціями будь-якої пов’язки є механічний та антимікробний захист рани. Щільний контакт елементів пов’язки із клітинами, які є ключовими учасниками процесу загоєння рани, неминучий, тому дуже важливо, щоб вони були сумісними між собою [109]. Цитотоксичні ефекти речовин, з якими накладають пов’язки, можуть зменшувати життєздатність, проліферацію та міграцію клітин, що беруть участь у процесі загоєння рани, і, таким чином, сповільнювати його [109].

Лабораторний аналіз, проведений на культурі клітин мишачих фібробластів, показав, що повідон-йод має найнижчу цитотоксичність порівняно з нітратом срібла та сульфадіазиним срібла [132]. Крім того, з-поміж протестованих антисептиків повідон-йод продемонстрував унікальну властивість стимулювати фібробласти, що може бути ключовим чинником поліпшення загоєння ран [133]. У дослідженні in vitro цитотоксичної дії широко використовуваних антисептиків на людські фібробласти та мезенхімальні стромальні клітини повідон-йод був єдиним засобом, після дії якого клітини залишалися життєздатними за мінімальної бактерицидної концентрації (МБК; 1,32 г/л).

Лікування спрямоване на основну причину та фактори ризику				
Стан рани				
T (Tissue): Тканина	I (Inflammation/infection): Запалення/інфекція	M (Moisture): Вологість рани	E (Edge): Край	R (Repair): Відновлення рани
Девіталізовані тканини	Запалення та/або інфекція, біоплівка	Дисбаланс вологи	Край загорнутий /мозоль. Погано розведені краї рани	Повільне/сповільнене закриття, невіддале консервативне лікування
Лікування				
Варіанти видалення: - хірургічне - автолітичне - механічне (наприклад, гідрохірургія, ультразвук) - ферментативне - поверхнево-активні речовини - терапія личинками	- антимікробні засоби - антибіотики - менеджмент біоплівок	- негативний тиск (NPWT) - компресія - вбираючі пов’язки	- дебридмент - висічення склерозованих країв - ранові філери (наприклад, колаген)	- киснева терапія - засоби з колагеном - NPWT
Результат				
Чиста ранова поверхня, видалення девіталізованої тканини	Контроль запалення, інфекції та біоплівки	Ранове середовище сприяє загоєнню	Зменшення розміру рани, епітелізація	Закриття рани, відновлення тканини
S: Соціальні чинники				
Соціальні умови Усвідомлення пацієнтом проблеми, його психосоціальні особливості, вибір лікування та прихильність до нього	Залучення пацієнта до плану лікування		Навчання пацієнта Мотиваційна грамотність Активне слухання Психосоціалізація Власні цілі пацієнта Освіта сім’ї/опікуна	

Рис. 1. Менеджмент хронічних, незагойних ран TIMERS

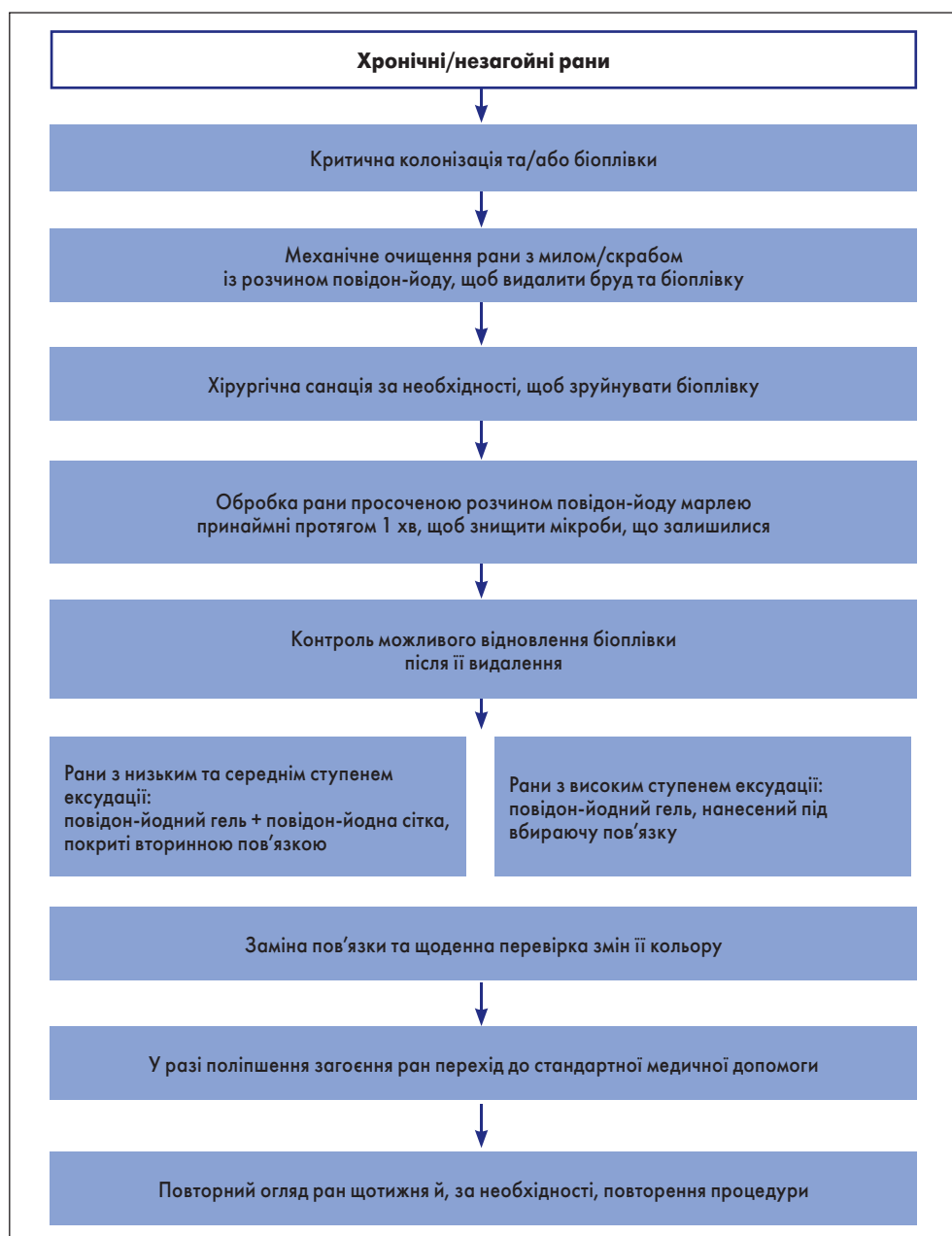


Рис. 2. Алгоритм лікування хронічних, незагойних ран із критичною колонізацією та/або наявністю біоплівок

Bigliardi та співавт. (2017) зазначили, що у дослідженнях *in vivo* повідон-йод добре переноситься при використанні у відповідних концентраціях, натомість як цитотоксичність повідон-йоду спостерігалася лише в деяких дослідженнях *in vitro* [134]. Дійсно, щільність

дендрочитів та мікросудин у хронічних виразках нижніх кінцівок була вищою після 6 тижнів лікування повідон-йодом порівняно із сульфадіазиним срібла та хлоргексидином. Загалом, повідон-йод демонструє хороший профіль переносимості [49].

Лікування ран

При лікуванні ран важливо враховувати не лише антимікробну ефективність та потенційну цитотоксичність антисептиків, а й те, як вони можуть впливати на складні клітинні та позаклітинні механізми, що беруть участь у процесі загоєння ран. Ідеальний антисептик має володіти здатністю полегшувати загоєння ран [49].

Повідон-йод посилює загоєння ран за рахунок збільшення експресії трансформуючого фактора росту β , неоваскуляризації та повторної епітелізації [143]. Дослідження *in vitro* свідчать, що повідон-йод може полегшити загоєння ран, посилити протизапальну дію, поглинаючи супероксидні аніони та інгібуючи вироблення активних форм кисню поліморфно-ядерними лейкоцитами людини [144]. Так, застосування повідон-йоду у поєднанні з гідроколоїдною пов'язкою при лікуванні виразок на фоні хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок супроводжувалося вираженим зменшенням запалення, васкуліту та фагоцитарної інфільтрації рани порівняно із застосуванням лише гідроколоїдної пов'язки, що призвело до пришвидшення її загоєння [145]. У подальшому дослідженні швидкість загоєння хронічних виразок нижніх кінцівок була значно збільшена за допомогою повідон-йоду порівняно з контролем, що скоротило час загоєння на 2-9 тижнів [135].

Нещодавнє проспективне дослідження IV фази, проведене за участі 106 дорослих пацієнтів, показало, що використання пов'язок із повідон-йодом сприяло зменшенню часу епітелізації порівняно з гідрощільною пов'язкою та вазеліновою марлею [146]. Порівняно з пінними пов'язками на основі срібла або зі звичайною марлею пінна пов'язка з 3% розчином повідон-йоду була найефективнішою для загоєння ран, сприяла неоваскуляризації, повторній епітелізації та відкладенню колагену [149]. Крім того, 10% розчин повідон-йоду ефективніше сприяв неоваскуляризації, ніж розчин нітрату срібла [150].

Алгоритм лікування хронічних ран

Із розглянутих антисептиків повідон-йод має особливі характеристики, які забезпечують оптимальне лікування

хронічних, незагойних ран із критичною колонізацією та/або інфільтрацією біоплівками, а саме:

- високу швидкість дії;
- потужну ефективність проти біоплівок;
- широкий спектр протимікробної активності;
- ранозагоювальні властивості.

На рис. 1 представлено практичний алгоритм видалення біоплівки та лікування критично колонізованих ран із використанням розчину повідон-йоду.

Правильний менеджмент рани має вирішальне значення для її успішного загоєння. Лише дотримання усіх складових комплексу TIMERS (рис. 2) дозволяє максимально ефективно вирішити проблему хронічних/незагойних ран [23, 163].

Висновки

Останні дані свідчать про те, що більшість хронічних ран мають біоплівки, які можуть перешкоджати загоєнню ран і призводити до неефективного лікування, обтяжуючи як пацієнта, так і систему охорони здоров'я. Повідон-йод демонструє потужну ефективність проти біоплівок, утворених різноманітними мікробами, включаючи *S. aureus*, *S. epidermidis* та *P. aeruginosa*. З огляду на те, наскільки різноманітна мікробна спільнота може бути присутня у хронічних ранах, ширший спектр протимікробної активності повідон-йоду робить його найбільш вигідним антисептиком порівняно з препаратами срібла. Повідон-йод відповідає всім вимогам щодо ідеального антисептика для догляду за хронічними ранами, а саме не викликає набуті бактеріальної стійкості або перехресної резистентності, має низьку цитотоксичність, добру переносимість і здатність прискорювати загоєння ран.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд підготувала **Марія Грицуля**

За матеріалами: Alves P.J. et al. Update on the role of antiseptics in the management of chronic wounds with critical colonisation and/or biofilm / International wound journal / 13 December 2020.



Бетадин®
ПОВІДОН-ЙОД

Зупиняється немає причин!

- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ*

БАКТЕРІЇ
ВІРУСИ
ГРИБКИ

Бетадин®
Повідон-йод
розчин для зовнішнього та місцевого застосування 10 %
1000 мл

Бетадин®
Повідон-йод
розчин для зовнішнього та місцевого застосування 10 %
120 мл

Бетадин®
Повідон-йод
розчин для зовнішнього та місцевого застосування 10 %
120 мл

Бетадин®
Повідон-йод
розчин для зовнішнього та місцевого застосування 10 %
30 мл

*Інструкція для медичного застосування препарату. Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями; легко змивається водою. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції: гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезинфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

EGIS