DOI: https://doi.org/10.17816/RCF636717 EDN: ASZDND

Систематический компьютерный анализ публикаций больших данных, отражающих мировой опыт исследований ранозаживления инфицированных ран

И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В работе представлены результаты систематизации массива из 43 386 статей по инфицированию ран, проведенной методами анализа данных научной школы академиков Ю.И. Журавлева и К.В. Рудакова. Выявленная в исследовании кластерная терминологическая структура публикаций указывает (1) на многообразие соответствующих механизмов воспаления, (2) многообразие бактериальных и вирусных патогенов, затрудняющих заживление ран, (3) многообразие антибиотиков и прочих фармакологических средств, эффекты которых исследуются в научной литературе. Полученная карта наиболее информативных терминов не только детально характеризует патофизиологию инфицирования ран, но и указывает на перспективные направления исследований в фармакотерапии ран: подходы к решению проблемы биопленок; использование нановолокон, гидрогелей и наночастиц; фармакотерапия раневого воспаления. В фармакологии ранозаживления инфицированных ран активно исследуются не только антисептики и антибиотики, но и фитоэкстракты (и их компоненты, в том числе антиоксидантные), фармаконутрицевтики, определенные микроэлементы (прежде всего, медь, цинк и серебро), бигуаниды (для лечения ран у пациентов с нарушениями углеводного обмена), гиалуроновая кислота (для перевязок), бактерии-пробиотики, способствующие разрушению патогенных биопленок. Приведены примеры доказательных исследований, указывающие на наиболее перспективные исследовательские тренды: борьба с биопленками; особенности проведения хирургических вмешательств, связанные с инфицированием ран; применение фармаконутрицевтиков.

Ключевые слова: раневая инфекция; биопленки; антибиотики; фитоэкстракты; витамины; пептиды плаценты; цинк.

Как цитировать

Торшин И.Ю., Громова О.А. Систематический компьютерный анализ публикаций больших данных, отражающих мировой опыт исследований ранозаживления инфицированных ран // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2025. Т. 23, № 1. С. 19–28. DOI: 10.17816/RCF636717 EDN: ASZDND

Рукопись получена: 04.10.2024 **Рукопись одобрена:** 28.11.2024 **Опубликована online:** 31.03.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/RCF636717 EDN: ASZDND

Systematic Computer-Aided Analysis of Big Data Concerning Global Experience in Infected Wound Healing

Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova

Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

ABSTRACT

The present study offers a systematic review of 43,386 research articles investigating wound infection, which were analyzed using data analysis approaches developed by the Yu.I. Zhuravlev and K.V. Rudakov's scientific school. The cluster-based terminology applied to the publications identified in the study suggests (1) diverse inflammatory mechanisms, (2) a range of bacterial and viral pathogens that contribute to impaired wound healing, and (3) a variety of antibiotics and other pharmacological agents, the effects of which are investigated in the scientific publications. The generated map of the most informative terms provides a comprehensive description of the wound infection pathophysiology and identifies promising areas of research focused on wound pharmacotherapy, including approaches to biofilm eradication; use of nanofibers, hydrogels, and nanoparticles; and pharmacological control of wound inflammation. The pharmacological treatment of infected wounds extends beyond the scope of conventional antiseptics and antibiotics to include the use of phytoextracts (and their components, including antioxidant derivatives), pharmaconutraceuticals, essential elements (primarily copper, zinc, and silver), biguanides (for wound treatment in patients with carbohydrate metabolism disorders), hyaluronic acid (for wound dressings), and probiotic bacteria that facilitate the eradication of pathogenic biofilms. This study is supported by a review of pertinent evidence-based studies, highlighting the most promising research trends, including biofilm control, surgical debridement, and pharmaconutraceuticals.

Keywords: wound infection; biofilms; antibiotics; phytoextracts; vitamins; placental peptides; zinc.

To cite this article

Torshin IYu, Gromova OA. Systematic Computer-Aided Analysis of Big Data Concerning Global Experience in Infected Wound Healing. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2025;23(1):19–28. DOI: 10.17816/RCF636717 EDN: ASZDND

Received: 04.10.2024 **Accepted:** 28.11.2024 **Published online:** 31.03.2025

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Стандартные процедуры обработки ран, особенно полученных во время боевых действий, включают остановку кровотечения (при необходимости, лигирование сосудов), обработку раны антисептическим раствором (перекись водорода, хлоргексидин и др.), наложение швов (для восстановления целостности тканей), антибактериальную терапию (при наличии или повышенном риске развития инфекции) и вакцинацию от столбняка (при загрязнении ран). В то время как легкие повреждения могут зажить за 7–10 дней, более глубокие или, тем более, инфицированные раны могут требовать нескольких недель и даже месяцев лечения. Поэтому максимизация эффективности и безопасности процедур, применяемых для заживления ран, насущно необходима.

В частности, инфицирование ран существенно утяжеляет их заживление и повышает риск смертности. Перед тем, как разрабатывать новые, более эффективные процедуры, следует суммировать весь имеющийся к настоящему времени научно-практический опыт, касающийся патофизиологии раневых инфекций и способов их лечения.

КЛАСТЕРНАЯ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПУБЛИКАЦИЙ

В настоящей работе, с целью охарактеризовать структуру публикаций по данному вопросу, был проведен анализ статей в базе данных PubMed. В целом по ранозаживлению (запрос «wound healing», сентябрь 2024 г.) найдено 217 826 статей. В то же время, по заживлению ран у солдат (по весьма широкому запросу «wound healing AND (military OR soldiers)») найдено всего 2887 статей (то есть около 1% всего объема публикаций по ранозаживлению; реальный объем исследований по данному вопросу еще меньше).

Таким образом, в соответствии с научными публикациями в базе данных PubMed исследовательская тематика «заживление ран, полученных в результате боевых действий» является крайне узкой рубрикой в общем массиве исследований по ранозаживлению. Бóльшая часть остальных исследований имеет дело с ранозаживлением у пациентов, страдающих различной хронической патологией (прежде всего, сахарным диабетом). Наблюдая такие «перекосы» в структуре научных публикаций по ранозаживлению, нельзя не отметить, что хроническая патология конкретного пациента (например, часто распространенные патологии печени и/или поджелудочной железы, дисбиоз желудочно-кишечного тракта, начальные стадии атеросклероза и др.) должна быть учтена в терапии, направленной на улучшение качества ранозаживления и исходов лечения данного пациента.

Проблематика профилактики и терапии инфицирования ран представляет более широкую и более изученную исследовательскую тематику: по запросу «wound healing AND (bacterial OR microbiome OR viral OR virus OR infection)» найдено 43 386 статей, что составляет 20% всего массива публикаций по ранозаживлению. Эффективная профилактика инфекций ран и оказание своевременной и адекватной терапевтической помощи при возникновении инфицирования служат основой для улучшения выживаемости и состояния здоровья пациентов.

Для проведения полной систематизации данного массива исследований мы сформировали контрольную выборку публикаций, основанную на наиболее часто встречающихся ключевых словах, *не связанных* с инфекциями или ранениями (запрос «Humans [MeSH Terms] OR Animals [MeSH Terms]) AND (Treatment Outcome [MeSH Terms] OR Retrospective Studies [MeSH Terms] OR Follow-Up Studies [MeSH Terms] OR Prospective Studies [MeSH Terms]) NOT wound healing NOT bacterial NOT microbiome NOT viral NOT virus NOT infection»). Контрольная выборка включила 43 386 публикаций, случайно выбранных из 2 570 468 статей, найденных по указанному выше запросу.

Выборку по теме «инфекции и ранозаживление» сравнили с контрольной выборкой методами топологического [1, 2], комбинаторного [3] и метрического [4, 5] анализа данных, развиваемых в научной школе Ю.И. Журавлева и К.В. Рудакова. В результате, была построена метрическая диаграмма наиболее информативных терминов, отличающих публикации в выборке текстов по теме от выборки текстов в контроле (рис. 1). Применение к данной диаграмме методов метрического анализа данных [4] позволило выявить три кластера терминов: кластер 1 «Молекулярные механизмы воспаления», кластер 2 «Патогены» и кластер 3 «Антибиотики». Большинство остальных, «внекластерных» наиболее информативных терминов, как очевидно из нижеизложенного, были, так или иначе, ассоциированы с факторами хронической патологии, влияющей на заживление ран.

Каждому из терминов на рис. 1 соответствует от 10 до 1500 публикаций. Кластерная терминологическая структура публикаций по заживлению инфицированных ран характеризует:

1) многообразие соответствующих механизмов воспаления (гипервоспаление как и дефицит воспаления при нарушениях иммунной системы существенно затрудняет заживление раны и вылечивание пациента);
2) многообразие бактериальных и вирусных патогенов, затрудняющих заживление ран;
3) многообразие антибиотиков и прочих фармакологических средств, эффекты которых исследуются в научной литературе.

В кластер 1 «Молекулярные механизмы воспаления» вошли термины, характеризующие простагландин-лейкотриеновые механизмы, неразрывно связанные с активностью каскада арахидоновой кислоты и циклооксигеназы-2 (GO:0004961 Рецептор тромбоксана A2; GO:1901751 Метаболизм лейкотриена A4; GO:2001306 Биосинтез липок-

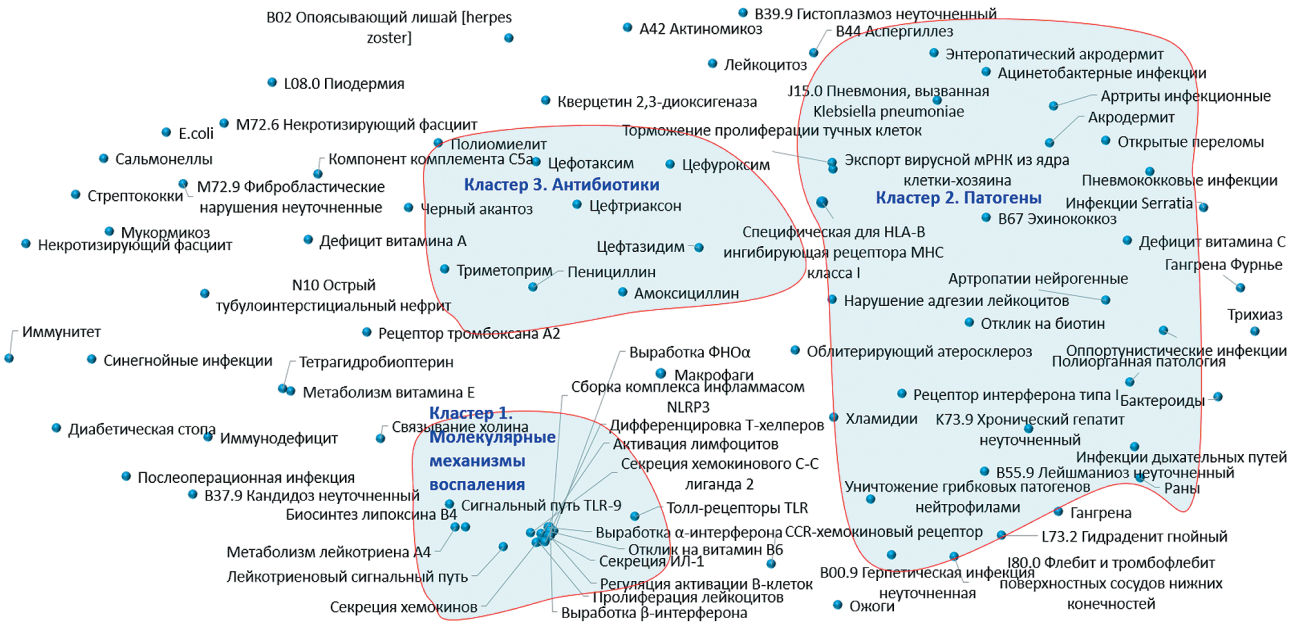

Рис. 1. Метрическая диаграмма наиболее информативных терминов, характерных для всего массива из 43 386 публикаций по инфицированию ран. Каждому термину соответствует одна точка на диаграмме. Чем ближе две точки, чем сильнее «взаимодействие» терминов (более высокая совместная встречаемость). Диаграмма получена проецированием многомерного пространства метрической конфигурации (матрица парных расстояний между терминами) на плоскость рисунка.

Fig. 1. Metrics chart for the most informative terms representative of the full array of 43,386 publications on wound infection. Each term is represented by a single point on the graph. The strength of the term interaction, or the co-occurrence, is directly proportional to the proximity of the two points. The graph is generated by projecting a multidimensional metric space (pairwise distance matrix between two terms) on the image plane.

сина B4; GO:0061737 Лейкотриеновый сигнальный путь), цитокиновые и хемокиновые (GO:0044546 Сборка комплекса инфламмасом NLRP3; GO:0032640 Выработка ФНОа; GO:0035926 Секреция хемокинового C-C лиганда 2; GO:0048020 CCR-хемокиновый рецептор; GO:0050701 Секреция ИЛ-1; GO:0090195 Секреция хемокинов), интерфероновые (GO:0004905 Рецептор интерферона типа I; GO:0032607 Выработка альфа-интерферона; GO:0032608 Выработка бета-интерферона), врожденные системы иммунитета, реагирующие на бактериальные липополисахариды (ЛПС, GO:0005121 Толл-рецепторы TLR; GO:0034165 Сигнальный путь TLR-9), гистаминовые (GO:0070667 Торможение пролиферации тучных клеток), различные лейкоцитарные механизмы (GO:0070965 Уничтожение грибковых патогенов нейтрофилами; GO:0046649 Активация лимфоцитов).

Принимая во внимание существование столь различных механизмов воспаления при инфицировании ран, описанных в терминологическом кластере 1, очевидны (а) недостаточность использования фармсредств, адресующих только один из механизмов воспаления (нестероидные противовоспалительные препараты, которые ингибируют циклооксигеназа-2 в простагландиновом механизме воспаления) и (б) необходимость использования препаратов, модулирующих активность других механизмов (ингибиторы NF-κB/инфламмосом, ингибиторы киназ, антигистаминовые препараты и др.). При этом следует принимать во внимание, что у конкретного пациента может быть избыток, скажем, «цитокинового» воспаления при подавленной интерфероновой системе иммунитета, сниженных уровнях лимфоцитов и т. п.

В кластер 2 «Патогены» вошли различные бактериальные и вирусные патогены, связанные с инфицированием ран при послеоперационной и/или оппортунистической инфекциях. Помимо общеизвестных пневмококковых, синегнойных, стрептококковых инфекций, усложнение заживления ран связано со многими другими бактериальными (A42 Актиномикоз, B44 Аспергиллез, B67 Эхинококкоз, ацинетобактерные инфекции, *Escherichia coli*, мукормикоз, сальмонеллы, бактероиды, *Serratia*, трихиаз, черный акантоз, хламидии), вирусными (B00.9 Герпетическая инфекция неуточненная, B02 Опоясывающий лишай [*herpes zoster*]), грибковыми и прочими инфекциями (B37.9 Кандидоз неуточненный, B39.9 Гистоплазмоз неуточненный, B55.9 Лейшманиоз неуточненный).

Высокое разнообразие бактериальных и прочих патогенов, связанных с инфицированием ран, не только указывает на необходимость использования антисептиков и антибиотиков максимального широкого профиля действия, но и средств, направленных против других патогенов. Противодействие грибкам, представленным в раневых посевах от конкретного пациента, делает необходимым использование противогрибковых препаратов. Противодействие вирусным патогенам подразумевает

укрепление систем иммунитета против конкретных молекулярно-биологических разновидностей вирусов (одноцепочечных РНК-вирусов, прежде всего); систематический анализ данного вопроса представлен в монографии [6].

В кластер 3 «Антибиотики» вошли антибиотики, эффекты которых наиболее часто исследуются при лечении раневых инфекций (в порядке убывания информативности: амоксициллин, цефтазидим, цефуроксим, пенициллин, цефтриаксон, триметоприм, цефотаксим и др.; см. ниже более полный список, приводимый при анализе фармакологической подвыборки публикаций по заживлению инфицированных ран).

Большинство остальных «внекластерных» терминов, представленных на диаграмме (см. рис. 1), связаны, так или иначе, с факторами хронической патологии и механизмами иммунитета. Данные термины включают:

- факторы хронической полиорганной патологии, осложняющие лечение пациентов с инфекциями ран (диабетическая стопа, облитерирующий атеросклероз, N10 Острый тубулоинтерстициальный нефрит, I80.0 Флебит и тромбофлебит поверхностных сосудов нижних конечностей, J15.0 Пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, K73.9 Хронический гепатит неуточненный, L08.0 Пиодермия, L73.2 Гидраденит гнойный, M72.6 Некротизирующий фасциит, M72.9 Фибробластические нарушения неуточненные, акродермит, в том числе энтеропатический);
- другие травматические повреждения и их следствия (ожоги, открытые переломы, гангрена, некротизирующий фасциит);
- молекулярные механизмы иммунитета и его нарушений, затрудняющих излечение пациентов (иммунодефицит, нарушение адгезии лейкоцитов, макрофаги, GO:0030109 HLA-B-специфическое ингибирование рецептора MHC класса I, GO:0046784 Экспорт вирусной мРНК из ядра клетки-хозяина, GO:0050864 Регуляция активации B-клеток, GO:0070661 Пролиферация лейкоцитов, GO:2000321 Дифференцировка T-хелперов, GO:0038178 Компонент комплемента C5a);
- указания на микронутриенты и фармаконутрицевтики, которые облегчают терапию инфицированных ран (GO:0008127 Кверцетин 2,3-диоксигеназа, GO:0033265 Связывание холина, GO:0034516 Отклик на витамин B_6, GO:0042360 Метаболизм витамина E, GO:0046146 Тетрагидробиоптерин, GO:0070781 Отклик на биотин, дефицит витамина A, дефицит витамина C).

Следует подчеркнуть, что терминологическая карта-диаграмма на рис. 1 включает наиболее информативные термины (то есть те, минимальным числом которых можно отличить публикации по профилактике/терапии/фундаментальным исследованиям инфицированных ран от контроля). При анализе фармакологической подвыборки публикаций по заживлению инфицированных ран [запрос «wound healing AND (bacterial OR microbiome OR viral OR virus OR infection) AND (Wound Healing/drug effects [MeSH Terms] OR Anti-Bacterial Agents/therapeutic use [MeSH Terms])», около 8000 статей, та же контрольная выборка текстов] набор точек в кластере 2 «Антибиотики» существенно расширяется и позволяет сделать ряд выводов о перспективных направлениях исследований в фармакотерапии инфицированных ран.

Такой расширенный кластер 2 включает термины, связанные с исследованиями:

- бактериальных пленок (биопленок), существенно повышающих выживание патогенных бактерий и, соответственно, отягощающих раневые инфекции;
- нановолокон и гидрогелей (используемых для создания современных повязок при обработке ран);
- наночастиц (для улучшения доставки антибиотических средств — моксифлоксацина, ванкомицина, ципрофлоксацина, клиндамицина и др., наночастиц серебра, цинка, оксида цинка, меди; для эффективности важен подбор оптимального размера наночастиц);
- фармакотерапии воспаления (ингибиторы NF-κB, глюкокортикоиды и др.);
- регуляторов метаболизма оксида азота NO (вырабатываемого лейкоцитами различных типов против бактериальных и вирусных патогенов);
- действующих веществ на основании экстрактов природного происхождения (антиоксиданты, танины, куркумин и др.).

Важно отметить, что в настоящее время в фармакологии ранозаживления инфицированных ран активно исследуются отнюдь не только антисептики (повидон-йод, хлоргексидин, триклозан, триметоприм, антисептики на основе коллоидных растворов наносеребра) и антибиотики широкого спектра и самых различных групп (перечислены в порядке убывания информативности по отношению к терапии/профилактике бактериальных инфекций в ранах: сульфадиазин, ципрофлоксацин, гентамицин, доксициклин, мупироцин, тетрациклин, клиндамицин, рифампицин, ампициллин, цефазолин, тобрамицин, фторхинолоны, амикацин, сульфадиазин, офлоксацин, цефуроксим, кларитромицин, клавуланат, даптомицин, линезолид, сульфаметоксазол, амоксициллин, азитромицин, цефалексин, метронидазол, имидазолат, пенициллин, пиперациллин, ванкомицин, цефтриаксон, цефалоспорин, гатифлоксацин, сульбактам, фрамицетин, дермазин, фламмазин, окситетрациклин).

Активно исследуются также перспективы применения:

- антибиотиков природного происхождения (бацитрацин и кателицидин, который синтезируется в организме при достаточной обеспеченности витамином D_3);
- бигуанидов (для лечения инфицированных ран, отягощенных нарушениями углеводного обмена конкретного пациента);
- гиалуроновой кислоты и лимонной кислоты (для формирования составов перевязок для улучшенного заживления соединительной тканной основы поврежденных тканей);

- фитоэкстрактов (алоэ, куркумы, корицы) и их компонентов по отдельности (тритерпены, сапонины, танины, в том числе таниновая кислота);
- фармаконутрицевтиков природного происхождения с широким названием «антиоксиданты» (куркумин, биофлавоноиды);
- микронутриентов меди и цинка (имеют особое значение для заживления ран при топическом и системном применении), которые используются как иммуностимулянты (в составе органических солей) и/или в качестве антисептиков (в виде коллоидных взвесей элементов или оксидов);
- лактобацилл и других пробиотиков, которые способствуют разрушению патогенных биопленок.

Примеры доказательных исследований, иллюстрирующие отдельные результаты проведенного компьютерного анализа литературы, приведены ниже. Проведенный анализ позволил, в частности, выделить три наиболее перспективных доказательных исследовательских тренда, связанных с улучшением исходов лечения и/или профилактики инфицирования ран, которые следует рассмотреть несколько более подробно:

- подходы к решению проблемы биопленок;
- особенности проведения хирургических вмешательств, связанные с инфицированием ран;
- фармаконутрицевтики и природные экстракты в борьбе с раневой инфекцией.

О ПОДХОДАХ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ БИОПЛЕНОК

При использовании антибиотикотерапии часто забывают об одной существенной особенности бактерий — образовании так называемых биопленок (бактериальных пленок): колоний бактерий с усиленной выживаемостью. Патогенные бактериальные пленки, характеризующиеся высокой резистентностью к антибиотикам, весьма чувствительны к изменению pH среды и к воздействию особых веществ-модуляторов формирования биопленок.

Биопленки повсеместно встречаются в плохозаживающих «хронических» ранах человека. Например, метаанализ 9 исследований пациентов с хроническими ранами (n=185) показал, что распространенность биопленок в таких ранах составила 78,2% (95% доверительный интервал (ДИ) 61,6–89, p <0,002) [7]. Метаанализ 28 клинических исследований указал на недостаточную обоснованность заявлений об антибиопленочной эффективности обычных антисептиков, применяемых топически. Клинический опыт и навыки врачей играют ключевую роль в устранении биопленок и в улучшении заживления ран при оценке состояния ран посредством визуальных методов, в том числе аутофлуоресцентной визуализацией [8].

Подходы к решению проблемы биопленок в ранах разнообразны и включают применение особых молекул-дизрупторов биопленок, использование стандартизированных коллоидных растворов наносеребра, применение природных экстрактов (см. далее). Среди микронутриентов, например, топическое применение аскорбиновой кислоты (витамин С) стимулирует разрушение бактериальных пленок по различным молекулярным механизмам, в том числе нормализацией pH до физиологических уровней, что также создает оптимальные условия для выживания пленок позитивной лактобактериальной флоры [9]. Один из подходов к снижению осемененности раны биопленками — использование наночастиц серебра. Отдельные врачи почему-то до сих пор считают препараты на основе наносеребра частью народной медицины; даже приставка «нано-» не помогает в преодолении этого комплекса. Однако была проведена серия метаанализов клинических исследований по наносеребру, подтвердивших перспективность данного направления раневой терапии.

В метаанализе Y. Jiang и соавт. [10] показало, что использование стандартизированных коллоидных растворов наносеребра значительно сокращает время заживления ран по сравнению с йодными повязками (–0,95 у. е., 95% ДИ –1,62...–0,28, I2=92%, p=0,005), способствуют снижению объема экссудата и, возможно, частично компенсируют болевой синдром (эффект отмечен в 3 из 7 исследований, включенных в метаанализ), указывая на бóльшую антибактериальную эффективность серебра по сравнению с повидон-йодом. Метаанализ Y. Luo и соавт. [11] семи исследований (n=650) подтвердил эффективность повязок с использованием наносеребра при лечении язв диабетической стопы: достоверно повышаются скорость заживления ран и время до полного заживления, сокращается продолжительность пребывания в больнице и улучшается скорость разрешения инфекции в ране. В метаанализе 11 исследований подтверждена эффективность применения 1% сульфадиазин серебра для заживления тканей у пациентов с ожогами по сравнению с другими методами лечения: среднее время до полного заживления ран снижалось на 4,26 сут, 95% ДИ –5,96...–2,56, p <0,00001) [12].

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, СВЯЗАННЫЕ С ИНФИЦИРОВАНИЕМ РАН

Попытки топического применения антибиотиков не всегда успешны в профилактировании/лечении раневых инфекций. Метаанализ W.L. Lin и соавт. [13] показал, что местные антибиотики не снижают риски инфицирования ран в послеоперационный период [относительный риск (ОР) 0,83, 95% ДИ 0,61–1,16, p >0,1]. В анализе подгрупп не наблюдалось снижения частоты инфицирования ран при использовании местных антибиотиков для лечения разрезов в спинальных (ОР 0,75, 95% ДИ 0,40–1,38), ортопе-

дических (ОР 0,69, 95% ДИ 0,37–1,29), дерматологических (ОР 0,77, 95% ДИ 0,39–1,55) или кардиоторакальных операциях (ОР 1,31, 95% ДИ 0,83–2,06).

В то же время в метаанализе 12 рандомизированных исследований (*n*=1781), проведенном P. Wang и соавт. [14], подтверждена эффективность местного применения гентамицина (антибиотик аминогликозид широкого действия) для профилактики и лечения раневой инфекции. По сравнению с группой без гентамицина местное применение гентамицина имело значительно более высокие показатели клинической эффективности [отношение шансов (ОШ) 3,57, 95% ДИ 2,52–5,07]. С точки зрения продолжительности заживления ран в группе гентамицина оно заняло меньше времени, чем в группе без гентамицина (–4,94 сут, 95% ДИ –8,37–1,51).

Метаанализ 10 рандомизированных клинических исследований (*n*=1 006 587) показал, что системы вентиляции с ламинарным потоком воздуха в ортопедической операционной не снижают риск инфицирования ран. Более того, показана возможность того, что при использовании данных систем риск инфицирования может повышаться (ОР 1,27, 95% ДИ 1,02–1,59, *p* <0,05) [15].

В метанализе 22 рандомизированных клинических исследований (*n*=4492), проведенном X. Li и соавт. [16], подтверждена клиническая эффективность использования специальных протекторов краев ран для снижения инфекций в месте хирургического вмешательства после проведения абдоминальной хирургии. Применение протекторов приводило к уменьшению общей частоты инфицирования (ОР 0,66, 95% ДИ 0,53–0,83, *p*=0,0003), в том числе поверхностного инфицирования (ОР 0,59, 95% ДИ 0,38–0,91, *p*=0,02), риску развития инфекции в чистых загрязненных ранах (ОР 0,61, 95% ДИ 0,40–0,93, *p*=0,02) и также в загрязненных ранах (ОР 0,47, 95% ДИ 0,33–0,67, *p* <0,0001).

Метаанализ 22 клинических исследований (*n*=5487), включивших исследования эффектов 9 типов хирургических повязок, показал, что 3 типа повязок продемонстрировали достоверный эффект в снижении риска инфицирования ран: повязки, содержащие мупироцин (ОШ 1,076, 95% ДИ 1,014–1,142, *p*=0,015), содержащие диалкилкарбамоилхлорид (ОШ 1,047, 95% ДИ 1,012–1,083, *p*=0,008) и содержащие витамин-Е-силиконовую смесь (ОШ 1,129, 95% ДИ 1,016–1,255, *p*=0,025). Повязка типа витамин-Е О-силикон была оптимальной (балл SUCRA 0,37), за ней следовала повязка с мупироцином (балл SUCRA 0,31) [17].

M.E. Falagas и соавт. [18] провели метаанализ 22 исследований (*n*=2467), который показал эффективность так называемой вакуум-закрывающей терапии (VAC) у пациентов с раневыми инфекциями. У пациентов, получавших VAC-процедуры, смертность была значительно ниже, чем у пациентов, получавших лечение без VAC (ОР 0,40, 95% ДИ 0,28–0,57). VAC-терапия также была ассоциирована с меньшим количеством рецидивов (ОР 0,34, 95% ДИ 0,19–0,59).

Эффективность терапии ран, перешедших в хроническую стадию, посредством процедур «отрицательного давления» показали в своем метаанализе 15 исследований (*n*=3599) A. Burhan и соавт. [19]. Создание искусственно пониженного давления воздуха в регионе раны (снижение давления воздуха до 80–125 мм рт. ст. посредством вакуумного насоса; обычное атмосферное давление 740–760 мм рт. ст.) достоверно улучшало микроциркуляцию крови и ускоряло процесс заживления. Для достижения эффективности данной процедуры ее должен выполнять компетентный медперсонал, который адекватно выполняет все этапы процедуры и регулярно контролирует состояние каждого из пациентов во время общего ухода.

Помимо указанных вмешательств медицинского характера следует подчеркнуть насущную необходимость мер дисциплинарного характера — прежде всего, полного устранения вредных привычек, например, курения, особенно в период заживления ран. Метаанализ 11 исследований (*n*=218567, 176 670 бросили курить или не курили, а 41 897 были курильщиками) показал, что у пациентов, прекративших курить или некурящих, наблюдалось значительно меньше проблем с заживлением послеоперационных ран (ОШ 0,59, 95% ДИ 0,43–0,82, *p* <0,001). Установлено достоверное снижение риска инфекций ран (ОШ 0,74, 95% ДИ 0,63–0,87, *p* <0,001) по сравнению с курильщиками у пациентов после операции [20].

ФАРМАКОНУТРИЦЕВТИКИ И ПРИРОДНЫЕ ЭКСТРАКТЫ В БОРЬБЕ С РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Анализ внекластерных наиболее информативных терминов (см. рис. 1) указал на отдельные микронутриенты и фармаконутрицевтики, которые могут облегчать терапию инфицированных ран (кверцетин, холин, витамины B_6, B_9, биотин, C, E, A, D3).

Метаанализ 44 рандомизированных исследования пациентов пожилого и среднего возраста (*n*=716, средний возраст 67 лет, 95% ДИ 35–87 лет) подтвердил эффективность диеты, обогащенной витаминно-минеральными премиксами (как правило, содержащими большинство витаминов группы B, витамины A, D3, C, E, минералы цинк, медь, магний, калий) для снижения частоты осложнений при заживлении ран. Среднее потребление микронутриент-обогащенной диеты составило 588 ккал/сут (95% ДИ 125–1750; белок 22 г/сут, 95% ДИ 0–54); диету пациенты соблюдали в среднем в течение 74 сут (95% ДИ 5–365 сут). В большинстве исследований, вошедших в метаанализ (77%), установлена меньшая частота осложнений заживления ран по сравнению с контролем. Потребление микронутриент-обогащенной диеты снижало осложнения ранозаживления (инфекции, пролежни, заживление переломов), в среднем на 32% (ОШ 0,68, 95% ДИ 0,59–0,79, *p* <0,001) как при использовании

в лечебно-профилактическом учреждении (ОШ 0,72, 95% ДИ 0,59–0,87, *p*=0,001), так и при организованном питании пациентов вне его (ОШ 0,65, 95% ДИ 0,52–0,80; *p* <0,001). Достоверное снижение осложнений, в том числе инфицирование ран, наблюдалось только при высокой приверженности к приему микронутриент-обогащенной диеты (ОШ 0,63, 95% ДИ 0,48–0,83; *p*=0,001) [21].

Проведенный W. Tao и соавт. [22] метаанализ 22 исследований (*n*=2170) подтвердил, что дотации глутамина пациентам с ожогами снижало продолжительность пребывания в больнице (–7,95 сут, 95% ДИ –10,53...–5,36), качество (9,15 у. е., 95% ДИ 6,30–12,01) и время заживления ран (–5,84 сут, 95% ДИ –7,42...–4,27). Более того, дотации глутамина снижали риск раневой инфекции (ОР 0,38, 95% ДИ 0,21–0,69).

Метаанализ K. Yammine и соавт. [23] 10 исследований (*n*=1644, 817 пациентов с диабетическими язвами стопы и 827 пациентов с диабетом без осложнений со стороны стопы) показал, что наличие тяжелого дефицита витамина D_3 ($25OHD_3$ <20 нг/мл) повышало риск формирования хронических незаживающих ран стоп в 3,6 раза (95% ДИ 2,94–4,42, *p* <0,0001).

Разработанная В.П. Филатовым «тканевая терапия» до сих пор находит применение в заживлении ран. Например, метаанализ исследований данных пациентов, перенесших донорскую пересадку кожи (*n*=219), подтвердил, что амниотическая мембрана может быть полезна для ускорения ранозаживления. По сравнению с другими методами, средняя разница во времени заживления составила –3,87 сут (95% ДИ –4,39...–3,35, *p* <0,00001) [24]. Отметим, что работы В.П. Филатова положили начало более систематическому изучению и клиническому применению гидролизатов плаценты человека (ГПЧ). Исследования пептидного состава ГПЧ, проводимые методами современной протеомики, позволили предложить комплекс молекулярных механизмов воздействия ГПЧ при различных патологиях. Показаны эффекты ГПЧ на терапию заболеваний печени, атопического дерматита, вирусных инфекций (герпеса, COVID-19, вирусного гепатита), болезней перегрузки железом и синдрома хронической усталости. Стимулирование ГПЧ регенераторных возможностей организма важно не только для ускорения и улучшения качества ранозаживления, но и лечения заболеваний суставов [25].

В метаанализе 6 исследований на животных показана эффективность использования пробиотиков в качестве фармаконутрицевтического лечения моделей кожных ран. Для оценки эффективности использовали процент площади раны в конце первой недели после первичного ранения. На основании расчетного значения *g*-показателя Хеджеса введение пробиотиков было связано с ускорением сокращения размера раны (*g*=–2,55, 95% ДИ –3,59... –1,50, *p* <0,0001). Метарегрессионный анализ показал, что стерильный кефирный экстракт (*g*=–5,6983, *p*=0,0442) и бактериальная пробиотическая терапия (70% кефирный гель, *Lactobacillus brevis*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *g*=–2,3814; *p*=0,0003) были достоверно эффективны с дозозависимым эффектом [26].

Метаанализ 9 рандомизированных исследований подтвердил, что стандартизированные фитоэкстракты алоэ вера значительно сокращали среднее время заживления ран у пациентов с ожогами второй степени по сравнению с другими топическими средствами для обработки ран (–3,76 сут, 95% ДИ –5,69...–1,84), без различий в снижении боли (–0,76 баллов, 95% ДИ –1,53–0,01) и в риске инфицирования ран (ОР 1,10, 95% ДИ 0,34–3,59) [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многообразие механизмов воспаления, бактериальных и вирусных патогенов, и многообразие антибиотиков и прочих фармакологических средств, эффекты которых исследуются в научной литературе, делают достаточно трудным разработку «магических» протоколов лечения раневых инфекций, которые строятся по принципу «попробуем еще один антибиотик, который раньше не пробовали». Даже в свете весьма ограниченного набора фундаментальных и доказательных данных, представленных выше, становиться очевидной необходимость более комплексного, интегрального, целостного «холического» и других подходов к проблеме лечения и профилактики раневых инфекций, особенно полученных в условиях боевых действий. Важны и подходы к решению проблемы биопленок, и особенности проведения хирургических вмешательств, и использование фармаконутрицевтиков и природных экстрактов.

Приведенные данные наглядно иллюстрируют тот факт, что врачи-исследователи активно изучают не только различные антисептики, антибиотики самых различных групп, но и фармакологические эффекты антибиотиков природного происхождения, бигуанидов (для лечения инфицированных ран, отягощенных нарушениями углеводного обмена конкретного пациента), гиалуроновой кислоты и лимонной кислоты (для формирования составов перевязок), фитоэкстрактов (алоэ, куркумы, корицы) и их компонентов с широким названием «антиоксиданты» (куркумин, биофлавоноиды), микронутриентов меди и цинка, лактобацилл и других пробиотиков, способствующих разрушению патогенных биопленок.

Помимо учета данных направлений исследований, полученных в результате анализа имеющейся литературы, настоящий анализ указывает на насущную необходимость формирования выборки пациентов с ранами для выявления современными методами интеллектуального анализа данных факторов, влияющих на смертность, скорость и качество заживления ранений

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. И.Ю. Торшин, О.А. Громова — анализ полученных данных, обзор литературы, внесение окончательной

правки, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, привлечение финансирования. Авторы одобрили версию для публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. I.Yu. Torshin, O.A. Gromova: analysis of the obtained data, literature review, final editing; concept and design of the study, collection and processing of materials, attraction of funding. The authors have approved the version for publication and have also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that issues relating to the accuracy and integrity of any part of it are properly considered and addressed.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Torshin IYu. On optimization problems arising from the application of topological data analysis to the search for forecasting algorithms with fixed correctors. *Informatics and Applications*. 2023;17(2):2–10. doi: 10.14357/19922264230201 EDN: IGSPEW

2. Torshin IYu. On the formation of sets of precedents based on tables of heterogeneous feature descriptions by methods of topological theory of data analysis. *Informatics and Applications*. 2023;17(3):2–7. doi: 10.14357/19922264230301 EDN: AQEUYO

3. Rudakov KV, Torshin IYu. Solvability problems in the protein secondary structure recognition. *Informatics and Applications*. 2010;4(2):25–35. EDN: MRMSWN

4. Gromova OA, Torshin IYu, Kobava ZhD, et al. Deficit of magnesium and states of hypercoagulation: intellectual analysis of data obtained from a sample of patients aged 18–50 years from medical and preventive facilities in Russia. *Kardiologiia*. 2018;58(4):22–35. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2018.4.10106 EDN: UONMOQ

5. Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Analysis of 19.9 million publications from the pubmed/medline database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of «fake news». *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):146–163. (In Russ.) doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021 EDN: DFEAEL

6. Torshin IYu, Gromova OA. *Micronutrients against coronaviruses. Yesterday, today, tomorrow*. Chuchalin AG, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 448 p. (In Russ.)

7. Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ, et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care*. 2017;26(1):20–25. doi: 10.12968/jowc.2017.26.1.20

8. Astrada A, Pamungkas RA, Abidin KR. Advancements in managing wound biofilm: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical modalities. *Foot Ankle Spec*. 2024. doi: 10.1177/19386400231225708 EDN: CSHMJW

9. Gromova OA, Torshin IYu, Garasko EA. Molecular mechanisms of bacterial biofilm destruction during topical application of ascorbic acid. *Gynecology*. 2010;12(6):12–17. (In Russ.) EDN: NDHSFN

10. Jiang Y, Zhang Q, Wang H et al. Effectiveness of silver and iodine dressings on wound healing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024;14(8): e077902. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077902 EDN: REYSYL

11. Luo Y, Li L, Zhao P, et al. Effectiveness of silver dressings in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Wound Care*. 2022;31(11):979–986. doi: 10.12968/jowc.2022.31.11.979 EDN: FDBSNM

12. Maciel ABDS, Ortiz JF, Siqueira BS, Zanette GF. Tissue healing efficacy in burn patients treated with 1% silver sulfadiazine versus other treatments: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2):204–210. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198321

13. Lin WL, Wu LM, Nguyen TH, et al. Topical antibiotic prophylaxis for preventing surgical site infections of clean wounds: A systematic review and meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2024;25(1):32–38. doi: 10.1089/sur.2023.182 EDN: DOOGIB

14. Wang P, Long Z, Yu Z, et al. The efficacy of topical gentamycin application on prophylaxis and treatment of wound infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2019;73(5): e13334. doi: 10.1111/ijcp.13334 EDN: AGFUVU

15. Ouyang X, Wang Q, Li X et al. Laminar airflow ventilation systems in orthopaedic operating room do not prevent surgical site infections: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):572. doi: 10.1186/s13018-023-03992-2 EDN: FTJTQX

16. Li X, Lin H, Zhu L, et al. The clinical effectiveness of wound edge protectors in reducing surgical site infection after abdominal surgery: meta-analysis. *BJS Open*. 2022;6(3): zrac065. doi: 10.1093/bjsopen/zrac065

17. Jiang N, Rao F, Xiao J, et al. Evaluation of different surgical dressings in reducing postoperative surgical site infection of a closed wound: A network meta-analysis. *Int J Surg*. 2020;82:24–29. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.07.066 EDN: GFPUAK

18. Falagas ME, Tansarli GS, Kapaskelis A, Vardakas KZ. Impact of vacuum-assisted closure (VAC) therapy on clinical outcomes of patients with sternal wound infections: A meta-analysis of non-randomized studies. *PLoS One*. 2013;8(5): e64741. doi: 10.1371/journal.pone.0064741

19. Burhan A, Khusein NBA, Sebayang SM. Effectiveness of negative pressure wound therapy on chronic wound healing: A systematic review and meta-analysis. *Belitung Nurs J*. 2022;8(6):470–480. doi: 10.33546/bnj.2220 EDN: TAWNKY

20. Liu D, Zhu L, Yang C. The effect of preoperative smoking and smoke cessation on wound healing and infection in post-surgery subjects: A meta-analysis. *Int Wound J*. 2022;19(8):2101–2106. doi: 10.1111/iwj.13815 EDN: CQMTJX

21. Cawood AL, Burden ST, Smith T, Stratton RJ. A systematic review and meta-analysis of the effects of community use of oral nutritional supplements on clinical outcomes. *Ageing Res Rev*. 2023;88:101953. doi: 10.1016/j.arr.2023.101953 EDN: PTQYSK

22. Tao W, Xu G, Zhou J, et al. Glutamine supplementation on burn patients: A Systematic review and meta-analysis. *J Burn Care Res*. 2024;45(3):675–684. doi: 10.1093/jbcr/irae007 EDN: RIBYEM

23. Yammine K, Hayek F, Assi C. Is there an association between vitamin D and diabetic foot disease? A meta-analysis. *Wound Repair Regen*. 2020;28(1):90–96. doi: 10.1111/wrr.12762

24. Liang X, Zhou L, Yan J. Amniotic membrane for treating skin graft donor sites: A systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2020;46(3):621–629. doi: 10.1016/j.burns.2019.09.010 EDN: XQRFUK

25. Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG, Maksimov VA. Human placenta hydrolysates: from V.P. Filatov to the present day. *Therapeutic Archive*. 2022;94(3):434–441. doi: 10.26442/00403660.2022.03.201408 EDN: XIGWLU

26. Tsiouris CG, Kelesi M, Vasilopoulos G et al. The efficacy of probiotics as pharmacological treatment of cutaneous wounds: Meta-analysis of animal studies. *Eur J Pharm Sci*. 2017;104:230–239. doi: 10.1016/j.ejps.2017.04.002

27. Huang YN, Chen KC, Wang JH, Lin YK. Effects of aloe vera on burn injuries: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Burn Care Res*. 2024;45(6):1536–1545. doi: 10.1093/jbcr/irae061

ОБ АВТОРАХ

Иван Юрьевич Торшин, канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук; ORCID: 0000-0002-2659-7998; eLibrary SPIN: 1375-1114; e-mail: tiy135@yahoo.com

***Ольга Алексеевна Громова,** д-р мед. наук, профессор; адрес: Россия, 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; ORCID: 0000-0002-7663-710X; eLibrary SPIN: 6317-9833; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

AUTHORS' INFO

Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Cand. Sci. (Chemistry); ORCID: 0000-0002-2659-7998; eLibrary SPIN: 1375-1114; e-mail: tiy135@yahoo.com

***Olga A. Gromova,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; address: 44, Bldg. 2 Vavilova st., Moscow, 119333, Russia; ORCID: 0000-0002-7663-710X; eLibrary SPIN: 6317-9833; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author