



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.3.014>
УДК 616-001.47-036.11/.12-022:616.9:579



Ярец Ю.И.¹✉, Славников И.А.^{2,3}, Дундаров З.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

³ Гомельская городская клиническая больница № 1, Гомель, Беларусь

Микробиота острых и хронических ран с учетом клинического состояния и стадии инфекционного процесса

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ярец Ю.И. – идея исследования, концепция и планирование исследований, сбор материала, анализ, статистическая обработка результатов и их изложение, обсуждение и выводы, библиография; Славников И.А. – идея исследования, сбор материала, методология клинических исследований, редактирование текста; Дундаров З.А. – идея исследования, общее редактирование.

Финансирование: исследование выполнено в рамках финансируемого задания государственной программы научных исследований на 2021–2025 гг. ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» по теме «3.20 Изучение патогенного потенциала клинически значимых штаммов бактерий для повышения эффективности системы инфекционного контроля в стационаре».

Подана: 04.04.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: artjut@mail.ru

Резюме

Введение. Традиционно для оценки этиологической значимости во внимание принимаются качественные и количественные характеристики выделенной микробиоты. Для оптимизации интерпретации результатов посева раневого отделяемого и оценки этиологической значимости актуальным является анализ микробиоты ран на различных сроках существования и с учетом стадии инфекционного процесса, установленной на основании клинических критериев.

Цель. Оценить качественные и количественные характеристики микробиоты, выделенной из острых и хронических ран на различных этапах инфекционного процесса.

Материалы и методы. Проанализированы клинические и микробиологические показатели острых и хронических ран 405 пациентов. Для оценки клинического состояния раны, определения стадии инфекционного процесса использовали рекомендации WUWHs и мнемосхемы NERDS&STONEES. Микробиологический посев раневого отделяемого выполняли секторным методом согласно разработанным нами рекомендациям, результат представляли в виде КОЕ/мл. Структура микроорганизмов оценивалась в зависимости от давности раны и ее клинического состояния.

Результаты. На наиболее ранних сроках существования ран (до 4-х суток) у пациентов не регистрировались клинические признаки воспаления, при этом из ран в 76% случаев высевались только Грам (+) бактерии. Несмотря на потенциальную патогенность *S. aureus*, количественные характеристики, отсутствие клинических признаков инфекции свидетельствует о контаминации, а следовательно, не требует проведения системной антибактериальной терапии. Высокая частота

положительных результатов посева на более поздних сроках существования ран, даже при отсутствии клинических признаков воспаления, определяет необходимость использования понятия «колонизированная рана» в связи с потенциальной патогенетической ролью микроорганизмов в нарушении процесса заживления. С целью определения показаний к проведению этиотропной системной антибактериальной терапии необходимо дифференцировать два состояния: критическую колонизацию и инфекцию. Вариабельность количественных характеристик микробиоты, выделенной из колонизированных, критически колонизированных и инфицированных ран, обуславливает необходимость учета бактерий не только в количестве $>10^5$ КОЕ/мл, но и $\leq 10^5$ КОЕ/мл, а также бактерий, полученных из среды обогащения.

Выводы. Полученные результаты определили необходимость учета срока давности существования раны и использования понятий «контаминированная рана», «колонизированная рана», «критически колонизированная рана», «инфицированная рана» при интерпретации результатов микробиологического посева. Для расширения качественных характеристик микробиоты микробиологическое исследование раневого отделяемого исследования должно проводиться секторным методом с представлением результата в КОЕ/мл, что будет полезным для динамического микробиологического мониторинга проводимых лечебных мероприятий.

Ключевые слова: острая рана, хроническая рана, микробиологический посев раневого отделяемого, микробиота раны, этиологическая значимость, инфекционный процесс

Yarets Y.¹✉, Slavnikov I.^{2,3}, Dundarov Z.²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

³ 1st Gomel City Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Microbiota of Acute and Chronic Wounds with Respect to Clinical Condition and the Stage of Infection Process

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yarets Y. – research idea, research concept and planning, material collection, analysis and statistical processing of results and their presentation, discussion and conclusions, bibliography; Slavnikov I. – research idea, material collection, clinical research methodology, text editing; Dundarov Z. – research idea, general editing.

Funding: the study was carried out as part of a funded task of the state research program for 2021–2025 No 4 Translational Medicine, subprogram 4.2 Fundamental Aspects of Medical Science on the topic 3.20 Study of Pathogenic Potential of Clinically Significant Bacterial Strains to Improve the Efficiency of Infection Control System in Hospital.

Submitted: 04.04.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: artyut@mail.ru

Abstract

Introduction. Traditionally, to assess the etiological significance, qualitative and quantitative characteristics of the isolated microbiota are taken into account. To optimize the interpretation of the results of wound swabs culture and to assess the etiological



significance, it is relevant to analyze the wound microbiota at different time points and in terms of the stage of infectious process, established on the basis of clinical criteria.

Purpose. To assess qualitative and quantitative characteristics of the microbiota isolated from acute and chronic wounds at various stages of the infectious process.

Materials and methods. Clinical and microbiological parameters of acute and chronic wounds of 405 patients were analyzed. WUWHS recommendations and NERDS&STONEES mnemonics were used to assess the clinical condition of the wound and determine the stage of the infectious process. Microbiological assay of the wound swabs was performed by the sector method, according to the recommendations we elaborated; the result was presented as CFU/ml. The structure of microorganisms was assessed depending on the wound duration and clinical condition.

Results. At the earliest stages of wounds (up to 4 days), no clinical signs of inflammation were recorded in patients, while only Gram (+) bacteria were isolated from wounds in 76% of cases. Despite the potential pathogenicity of *S. aureus* and quantitative characteristics, the absence of clinical signs of infection indicates contamination, and, therefore, does not require systemic antibiotic therapy. The high frequency of positive cultures at later stages of wound existence, even in the absence of clinical signs of inflammation, determines the need to use the concept colonized wound, due to the potential pathogenetic role of microorganisms in disrupting the healing process. In order to determine the indications for etiotropic systemic antibiotic therapy, it is necessary to differentiate two conditions: critical colonization and infection. The variability in the quantitative characteristics of the microbiota isolated from colonized, critically colonized and infected wounds necessitates taking into account bacteria not only in the amount of $>10^5$ CFU/ml, but also in $\leq 10^5$ CFU/ml, as well as bacteria obtained from the enrichment broth.

Conclusions. The results obtained determined the need to take into account the wound duration and the use of such concepts as contaminated wound, colonized wound, critically colonized wound, and infected wound when interpreting the microbiological culture results. To expand the qualitative characteristics of the microbiota, the microbiological study of the wound swabs should be carried out by the sector method with the presentation of the result in CFU/ml that would be useful for dynamic microbiological monitoring of ongoing therapeutic measures.

Keywords: acute wound, chronic wound, microbiological culture of wound swab, wound microbiota, etiological significance, infectious process

■ ВВЕДЕНИЕ

Определение этиологической значимости бактерий при инфекционном процессе в ране представляет собой особую сложность. В Республике Беларусь действует клинический протокол диагностики и лечения пациентов с хирургической инфекцией кожи и мягких тканей, в котором дана информация об основных клинических формах инфекции с учетом уровня поражения, при этом рекомендуемые методы диагностики приводятся только для системного варианта инфекции, сопровождаемого развитием синдрома системного воспалительного ответа, для этих же случаев даются рекомендации по системной антибактериальной терапии [1]. Известно,

что классическая инфекция, более характерная для острых ран, включает комплекс симптомов: боль, эритему, отек мягких тканей, локальную гиперемию, повышение местной температуры [2, 3]. Наличие данных признаков указывает на необходимость проведения микробиологического исследования ран. В то же время обзор современных литературных источников показывает отсутствие четких рекомендаций по интерпретации результатов микробиологического исследования для инфекции хронических ран в ситуации, когда клиническая картина не всегда дает объективную информацию ввиду недостаточного количества четких симптомов локального воспаления [4].

Микробный фактор является доказанным патогенетическим фактором задержки заживления и формирования хронической раны, для которой характерен вялотекущий воспалительный процесс с нечеткой клинической картиной. Хроническая рана остается открытой на протяжении длительного времени, что создает условия для формирования на ее поверхности полимикробной биопленки, содержащей так называемые дормантные (спящие) формы бактерий, ускользающие от действия защитных иммунных реакций и экспрессирующие дополнительные патогенные свойства. В этом случае сделать заключение о ведущем патогене сложно, учитывая характер взаимоотношений микроорганизмов в процессе повреждения тканей [5, 6].

Простое присутствие бактерий в ране не эквивалентно понятию «раневая инфекция» [2]. На современном этапе в клинической практике используют следующие понятия, отражающие взаимоотношения между микроорганизмом и раной: контаминация, колонизация, критическая колонизация, инфекция. Для контаминации характерно присутствие микроорганизмов без активной репликации, клинические признаки локального воспаления отсутствуют. При колонизации пролиферирующие микробы не вызывают явного повреждения тканей, на этой стадии бактерии вносят вклад в задержку заживления. Критическая колонизация является пограничным состоянием, когда нахождение микробов в ране приводит к возникновению слабо выраженных клинических признаков воспаления. Раневая инфекция сопровождается активным размножением бактерий и явными местными (при локальной инфекции) и системными (при системной инфекции) клиническими признаками воспалительного процесса. Современные рекомендации включают необходимость исследования биопленки (учет ран, являющихся потенциальным резервуаром биопленки), когда, несмотря на низкое микробное число, в хронической ране регистрируются клинические признаки хронического воспаления, слабая эритема, изменяется количество экссудата, появляются патологические изменения грануляционной ткани [2, 3].

Для верификации состояния инфекционно-воспалительного процесса в ране и документации клинических критериев предложена система NERDS&STONEES [7]. Отличительной чертой этой системы оценки является четкая верификация бактериологического статуса раны; локальные клинические признаки рассматриваются в качестве обсервационных критериев состояния микробного биоценоза хронической раны.

Учитывая вышесказанное, для оптимизации интерпретации результатов посева раневого отделяемого и оценки этиологической значимости на предварительном этапе актуальным будет анализ микробиоты ран на различных сроках существования и с учетом стадии инфекционного процесса, установленного на основании клинических критериев NERDS&STONEES.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить качественные и количественные характеристики микробиоты, выделенной из острых и хронических ран на различных этапах инфекционного процесса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были клинические и микробиологические показатели ран 405 пациентов, которые поступали для оказания специализированной медицинской помощи в ожоговое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1» за период 2012–2020 гг. Дефекты покровных тканей тела были представлены посттравматическими ранами (возникшими вследствие механических травм, термических ожогов); постнекротическими ранами (причинами которых явились гнойно-воспалительные заболевания кожи и подлежащих тканей); трофическими язвами (возникшими на культях нижних конечностей после длительного ношения протеза; нейротрофическими, вследствие механической травмы периферических нервов); пролежнями III стадии, причиной которых являлось длительное сдавление тканей. Раны у пациентов носили локальный характер – их площадь при поступлении была от 2 до 900 см². Острые раны разделяли по срокам существования на основании имеющихся теоретических данных о механизмах течения раневого процесса [8]: активное протекание воспалительной фазы, начало очищения раны – до 4 суток (n=92); пролиферация, формирование грануляционной ткани – от 5 до 10 суток (n=34); неопангиогенез, ремоделирование – от 11 до 21 суток (n=50). Хронические раны разделяли исходя из существующих определений этого термина [9–11]: раны сроком 5–6 недель (n=43), 7–8 недель (n=23), более 2 месяцев (n=102). Для ран, имеющих «пограничные» сроки существования, применялись подходы к лечению хронических ран, основанные на концепции Wound Bed Preparation [12], поэтому раны сроком от 22 до 28 суток (n=61) относили к категории хронических ран.

Для оценки клинического состояния раны, определения стадии инфекционного процесса использовали рекомендации WUWHS (World Union of Wound Healing Societies) [2, 3] и мнемосхемы NERDS&STONEES [7]. При оценке состояния острых ран обращали внимание на наличие следующих признаков воспаления: боль; гиперемия кожи; отек мягких тканей; местная гипертермия. Для хронических ран при установлении стадии критической колонизации использовали критерии NERDS: N (non-healing wound) – стагнация размеров раны; E (exudative wound) – увеличение количества экссудата и мацерация краев раны; R (red and bleeding wound) – наличие на раневом ложе ярко-красных (багровых), хрупких, легко травмируемых грануляций; D (debris in the wound) – присутствие раневого детрита; S (smell from the wound) – неприятный запах из раны. Критериями инфекции по STONEES считали: S (size is bigger) – увеличение размеров раны; T (temperature increased) – повышение температуры тканей, окружающих рану; O (probes to or exposed bone) – углубление раны до кости; N (new areas of breakdown) – возникновение новых очагов деструкции; EE (exudate, erythema and oedema) – увеличение количества экссудата, смена его характера на гнойный; гиперемия и отек окружающих тканей; S (smell from the wound) – неприятный запах из раны. Основанием для установления стадии инфекционного процесса являлось одновременное присутствие в ране не менее 3 указанных критериев, что, согласно процедуре валидации NERDS&STONEES, показывает наиболее высокий уровень специфичности и чувствительности [7].

Всем пациентам на момент поступления выполняли микробиологическое исследование раневого отделяемого. Биологический материал получали после предварительной обработки раны, удаления детрита [13]. При получении материала использовали две основные технологии. Из относительно больших по размеру ран (более 5 см²) мазок из раны брали Z-методом путем зигзагообразного прокатывания стерильного тампона по поверхности раны, избегая ее краев. Для небольших (менее 5 см²) ран использовали метод N.S. Levine, предполагающий роллинг тампона от центра к периферии по всей поверхности раны или по площади не менее 1 см² [2, 3, 14]. Биологический материал доставляли в лабораторию ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в течение не более 2 часов. Для выделения микроорганизмов использовали секторный метод посева согласно разработанным нами рекомендациям [15]. Предварительно тампон с биологическим материалом помещали в 1 мл жидкой питательной среды, встряхивали на вихревом смесителе. Полученную суспензию высевали 30–40 штрихами с помощью калиброванной бактериологической петли в сектор А чашки Петри. После этого петлю прожигали и производили 4 штриховых посева из сектора А в сектор I и аналогичным образом – из сектора II в сектор III, из III сектора делали дополнительную «дорожку» в центр чашки Петри. Для диагностического посева использовали кровяной агар, также материал высевали на среду Эндо, желточно-солевой агар, среду для выделения энтерококков, среду Сабуро. Посев дополняли культивированием биологического материала в течение 24 часов в среде обогащения (триптиказо-соевый бульон) с последующим высевом на кровяной агар. Идентификацию штаммов выполняли на автоматическом микробиологическом анализаторе VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция).

Структура микробиоты оценивалась в зависимости от давности раны и ее клинического состояния. При условии соблюдения всех требований преаналитического этапа в результате посева раневого отделяемого учитывались все микроорганизмы в любом диагностическом титре, выделенные на первичных плотных питательных средах, а также из среды обогащения, учитывая «селективное давление» антисептиков и антибиотиков. Исключение составляли случаи обнаружения сапрофитов (например, представителей родов *Bacillus*, *Micrococcus*). Отрицательным результатом посева, когда в бланке ответа указывали «роста микрофлоры не получено», считали отсутствие выделения микроорганизмов при первичном посеве и после использования условий дополнительного культивирования. Для возможности сопоставления с установленными диагностическими титрами [16] результат представляли в количестве колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл раневого отделяемого. Рост до 30 колоний в секторе А принимали как 10³ КОЕ/мл, от 30 до 100 – 10⁴ КОЕ/мл, более 100 в секторе А и/или до 30 колоний в секторе I принимали как 10⁵ КОЕ/мл, до 20 колоний в секторе II – 10⁶ КОЕ/мл, от 30 до 40 колоний в секторе II – 10⁷ КОЕ/мл, от 60 до 80 колоний в секторе II и/или колонии в секторе III – 10⁸ КОЕ/мл. При представлении количественной структуры объединяли изоляты, полученные в количестве ≤10⁵ КОЕ/мл (КОЕ 3) и >10⁵ КОЕ/мл (КОЕ 3). Отдельно учитывались изоляты, выделенные со среды обогащения (КОЕ 1).

При статистическом описании результатов встречаемость клинических и микробиологических признаков выражали в относительных частотах (%). Частотный анализ в таблицах сопряженности проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона.



Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ≤ 5) оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми – при $p > 0,10$, в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,10$) обсуждали тенденции к различиям.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На наиболее ранних сроках существования ран (до 4-х суток) у пациентов не регистрировались клинические признаки воспаления, несмотря на выделение из ран монокультур (51%, $n=47$) и ассоциаций (25%, $n=23$) бактерий, которые были представлены только грамположительной (Грам (+)) микробиотой – *S. aureus*, CoNS (coagulase-negative staphylococci – коагулазонегативные стафилококки), *E. faecalis*, *Streptococcus* группы *viridans*. У 24% ($n=22$) пациентов результат посева был отрицательным – роста микроорганизмов не наблюдалось, в том числе и после использования дополнительного культивирования. Все пациенты (100%, $n=92$) отмечали боль в ране, что объяснялось наличием дефекта покровных тканей.

С увеличением срока раны частота обнаружения болевого синдрома снижалась и была минимальной (40%, $n=20$) у пациентов с ранами давностью 11–21 сутки ($\chi^2=19,54$; $p < 0,001$). Другие симптомы воспаления – отек мягких тканей и гиперемия кожи – встречались в 50–60% острых ран, существующих от 5 суток до 3 недель. При этом выраженность клинических признаков воспаления снижалась с увеличением давности раны. Так, локальная гипертермия регистрировалась у 53% ($n=18$) пациентов с ранами сроком 5–10 суток, тогда как к 11–21-м суткам этот признак проявлялся только у 16% ($n=8$) пациентов ($\chi^2=12,92$; $p < 0,001$). Воспалительный статус острых ран (боль, отек мягких тканей, гиперемия, локальная гипертермия) во всех случаях сопровождался выделением из раневого отделяемого монокультур и ассоциаций микроорганизмов. Наряду с Грам (+) бактериями, среди которых были только *S. aureus* и *E. faecalis*, в ранах обнаруживались грамотрицательные (Грам (–)) бактерии – неферментирующие бактерии (НФБ): *A. baumannii*, *P. aeruginosa*; представители порядка *Enterobacterales* – *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *E. coli*.

Для ран пациентов сроком от 5 суток до 3 недель, не имеющих клинических симптомов воспаления, было характерно отсутствие роста микробиоты в 62,5% ($n=10$) и 50% ($n=10$) случаев. Если микроорганизмы обнаруживались, то преимущественно в виде монокультур – 37,5% ($n=6$) и 30% ($n=10$), среди которых были CoNS, *E. faecalis*, единичные энтеробактерии – *K. oxytoca*, *E. cloacae*, но отсутствовали *S. aureus*. *S. aureus* высевались в составе ассоциаций, состоящих из 2–3 видов бактерий, и только на более поздних сроках существования острых ран (11–21 сутки). Детальная клинико-микробиологическая характеристика острых ран представлена в табл. 1.

В хронических ранах, не имеющих признаков воспаления по критериям NERDS&STONEES, частота отрицательных результатов посевов снижалась с увеличением срока давности раны – с 50% ($n=13$) для ран сроком 22–28 суток до 11,8% ($n=13$) для ран, существующих более 2 месяцев. Монокультуры микроорганизмов преобладали на более поздних сроках ран – более 7 недель (56,3% и 55,2%); частота обнаружения ассоциаций была минимальной для ран сроком 22–28 суток – 11,5%, $n=3$ ($\chi^2=21,74$; $p < 0,001$). На других сроках ран микробные ассоциации высевались практически с постоянной частотой – 25–35%. Хронические раны были преимущественно колонизированы монокультурами *S. aureus*, CoNS, *E. faecalis*; из ран сроком

Таблица 1
Клинико-микробиологическая характеристика острых ран
Table 1
Clinical and microbiological characteristics of acute wounds

Признак	Раны сроком до 4 суток (n=92)	Раны сроком 5–10 суток (n=34)	Раны сроком 11–21 сутки (n=50)	χ ² р		
Клинические признаки воспаления, n (%)						
Боль	92 (100)	30 (88)	20 (40)	19,54 <0,001		
Отек мягких тканей	0	17 (50)	30 (60)	0,82* 0,38		
Гиперемия кожи	0	18 (53)	30 (60)	0,41* 0,65		
Локальная гипертермия	0	18 (53)	8 (16)	12,92* <0,001		
Результаты микробиологического исследования, n (%)						
Признак	Раны сроком до 4 суток (n=92)	Раны сроком 5–10 суток (n=34)		Раны сроком 11–21 сутки (n=50)		χ ² р**
	Воспаления нет (n=92)	Воспаление есть (n=18)	Воспаления нет (n=16)	Воспаление есть (n=30)	Воспаления нет (n=20)	
Роста нет	22 (24)	0 (0)	10 (62,5)	0 (0)	10 (50)	–
Монокультуры	47 (51)	10 (55,6)	6 (37,5)	20 (66,7)	6 (30)	1,01 0,48
S. aureus	29	7	0	7	0	
CoNS	11	0	2	0	2	
E. faecalis	7	0	4	0	1	
K. pneumoniae	0	0	0	2	0	
K. oxytoca	0	0	0	0	1	
A. baumannii	0	1	0	4	0	
P. aeruginosa	0	1	0	5	0	
P. mirabilis	0	1	0	2	0	
E. cloacae	0	0	0	0	2	
Ассоциации	23 (25) S. aureus + E. faecalis (n=8); S. aureus + E. coli; CoNS + E. faecalis (n=7); S. aureus + Streptococcus gr. viridans (n=4)	8 (44,4) S. aureus + E. faecalis (n=3); S. aureus + E. coli (n=3); E. cloacae + CoNS + Streptococcus gr. viridans (n=2)	0	10 (33,3) A. baumannii + K. pneumoniae + E. faecalis (n=2); S. aureus + P. aeruginosa (n=5); E. cloacae + S. aureus + E. faecalis; A. baumannii + E. coli + CoNS (n=2)	4 (20) S. aureus + E. faecalis (n=2); S. aureus + E. coli + E. faecalis (n=2)	2,79 0,25

Примечания:
* сравнение выполнялось для ран сроком 5–10 суток и 11–21 сутки;
** оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло.



более 2 месяцев также высевались *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*. В единичных случаях обнаруживались *E. coli*, *E. cloacae*, *Candida albicans*, *Streptococcus* группы *viridans*. Состав ассоциаций колонизированных ран был представлен более широким спектром видов, которые наряду с Грам (+) бактериями дополнительно включали *P. putida*, *P. fluorescens*, *A. iwoffii*, *E. agglomerans*, *C. freundii*, *K. planticola*, *E. cloacae*, *E. coli*. Хронические раны, не имеющие явного воспалительного статуса, наиболее часто встречались на сроках более 2 месяцев – 74,5% (n=76) (табл. 2).

Таблица 2
Клинико-микробиологическая характеристика хронических ран
Table 2
Clinical and microbiological characteristics of chronic wounds

Признаки	Раны сроком 22–28 суток (n=61)	Раны сроком 5–6 недель (n=43)	Раны сроком 7–8 недель (n=23)	Раны сроком более 2 месяцев (n=102)	χ^2 p*
Клинические и микробиологические признаки, n (%)					
Воспаления нет	26 (42,6)	23 (53,4)	16 (69,6)	76 (74,5)	21,74 <0,001
Роста нет	13 (50)	9 (39)	3 (18,7)	9 (11,8)	
Монокультуры	10 (38,5)	6 (26)	9 (56,3)	42 (55,2)	
<i>S. aureus</i>	2	4	9	18	
CoNS	2	0	0	6	
<i>E. faecalis</i>	2	1	0	4	
<i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i>	1	0	0	0	
<i>E. coli</i>	1	0	0	1	
<i>E. cloacae</i>	1	0	0	2	
<i>Candida albicans</i>	1	1	0	1	
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0	6	
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	4	
Ассоциации	3 (11,5) <i>E. cloacae</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i> ; CoNS + <i>E. cloacae</i>	8 (35) <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=2); <i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i> ; CoNS + <i>E. faecalis</i> (n=2); <i>K. planticola</i> + CoNS; <i>A. baumannii</i> + <i>E. faecalis</i> ; CoNS + <i>Candida</i> non-albicans	4 (25) CoNS + <i>E. faecalis</i> ; <i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i> ; <i>P. mirabilis</i> + CoNS; <i>E. faecalis</i> + <i>E. cloacae</i> ; <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>K. oxytoca</i>	25 (32,9) CoNS + <i>E. cloacae</i> (n=2); <i>E. coli</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=3); CoNS + <i>E. faecalis</i> (n=4); <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=7); <i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i> (n=2); <i>E. faecalis</i> + <i>P. putida</i> ; CoNS + <i>P. putida</i> ; <i>P. putida</i> + <i>K. aerogenes</i> ; <i>P. fluorescens</i> + <i>E. agglomerans</i> ; <i>A. iwoffii</i> + <i>C. freundii</i> + <i>S. aureus</i> ; <i>A. iwoffii</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	

Окончание таблицы 2

Признаки	Раны сроком 22–28 суток (n=61)	Раны сроком 5–6 недель (n=43)	Раны сроком 7–8 недель (n=23)	Раны сроком более 2 месяцев (n=102)	χ^2 p*
Клинические и микробиологические признаки, n (%)					
Критическая колонизация (NERDS)	20 (32,8)	12 (28)	5 (21,7)	22 (21,5)	7,79 0,049
Монокультуры	10 (50)	7 (58,3)	1 (20)	4 (18,2)	
<i>S. aureus</i>	6	5	0	0	
<i>K. pneumoniae</i>	2	0	0	0	
<i>P. aeruginosa</i>	1	2	1	3	
<i>A. baumannii</i>	1	0	0	1	
Ассоциации	10 (50) <i>S. aureus</i> + <i>E. cloacae</i> (n=2); <i>P. aeruginosa</i> + <i>P. mirabilis</i> ; <i>P. aeruginosa</i> + CoNS (n=2); <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=2); <i>A. baumannii</i> + <i>S. aureus</i> ; <i>A. baumannii</i> + <i>P. mirabilis</i> + <i>E. faecalis</i> + CoNS	5 (41,7) <i>S. aureus</i> + <i>P. mirabilis</i> ; <i>S. aureus</i> + <i>C. farmeri</i> ; <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i> ; <i>A. baumannii</i> + <i>S. aureus</i> ; <i>A. baumannii</i> + <i>E. faecalis</i> + CoNS	4 (80) <i>P. mirabilis</i> + CoNS + <i>E. faecalis</i> (n=2); <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>S. aureus</i> + <i>E. cloacae</i> + <i>E. faecalis</i>	18 (81,8) <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=3); <i>A. baumannii</i> + <i>S. aureus</i> (n=4); <i>A. baumannii</i> + <i>P. mirabilis</i> + <i>S. aureus</i> ; <i>S. aureus</i> + <i>P. mirabilis</i> (n=3); <i>S. aureus</i> + <i>P. mirabilis</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i> (n=4)	
Инфекция (STONEES)	15 (24,6)	8 (18,6)	2 (8,7)	4 (4)	2,55 0,47
Монокультуры	6 (40)	3 (37,5)	1 (50)	0	
<i>S. aureus</i>	3	1	0	0	
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	0	0	
<i>A. baumannii</i>	2	2	1	0	
Ассоциации	9 (60) <i>P. mirabilis</i> + <i>P. aeruginosa</i> (n=2); <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i> ; <i>P. aeruginosa</i> + <i>P. mirabilis</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>S. aureus</i> + <i>E. cloacae</i> ; <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=2); <i>A. baumannii</i> + <i>E. faecalis</i> (n=2)	5 (62,5) <i>A. baumannii</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>S. aureus</i> + <i>E. cloacae</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>P. aeruginosa</i> + <i>P. mirabilis</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>S. aureus</i> + <i>K. oxytoca</i> ; <i>A. baumannii</i> + CoNS	1 (50) <i>S. aureus</i> + <i>P. mirabilis</i> + <i>E. faecalis</i>	4 (100) <i>P. aeruginosa</i> + <i>P. mirabilis</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>A. baumannii</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>P. mirabilis</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> ; <i>A. baumannii</i> + <i>P. mirabilis</i>	

Примечание: * оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло.



Критически колонизированные хронические раны определялись на основании наличия не менее 3 критериев NERDS, к которым преимущественно относились: наличие на раневом ложе ярко-красных (багровых) легко травмируемых грануляций; присутствие раневого детрита; экссудация из раны и мацерация краев раны. Частота выявления таких ран снижалась с увеличением сроков их существования: с 32,8% (n=20) для ран давностью 22–28 суток до 21,5% (n=22) для ран с давностью более 2 месяцев. Микробные ассоциации были наиболее характерны для критически колонизированных ран – частота их обнаружения составляла от 50% до 81,8% в зависимости от давности раны ($\chi^2=7,79$; $p=0,049$). Обращает на себя внимание существенный вклад неферментирующих Грам (–) бактерий *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, а также *P. mirabilis* в видовой состав ассоциаций. Монокультуры критически колонизированных хронических ран были представлены *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* (табл. 2).

Наличие раневой инфекции по критериям STONEES возможно установить только при оценке состояния раны в динамике. В связи с тем, что описание статуса раны проводилось только на момент поступления пациентов в специализированное отделение, в учет принимались клинические данные, полученные при оказании медицинской помощи на предыдущем этапе. Основными критериями инфекции у пациентов являлись: увеличение количества экссудата, смена его характера на гнойный, гиперемия и отек мягких тканей; увеличение размеров раны; появление неприятного сладковатого запаха из раны. Инфекция определялась у 24,6% ран сроком 22–28 суток (n=15), с увеличением длительности существования ран ее частота постепенно снижалась, и в ранах сроком более 2 месяцев обнаруживалась только у 4 пациентов из 102. Микробиота инфицированных ран была представлена в основном ассоциациями (от 50 до 100%), видовой состав которых был схожим с таковым в критически колонизированных ранах (табл. 2).

Различия количественного состава микроорганизмов, выделенных из острых ран, были обнаружены только для стафилококков. *S. aureus*, контаминирующие раны сроком до 4 суток, обнаруживались в титре $>10^5$ КОЕ/мл (47,6%, n=20), $\leq 10^5$ КОЕ/мл (35,7%, n=15); в 16,7% случаев (n=7) выделялись со среды обогащения. Преобладание *S. aureus* в количестве $>10^5$ КОЕ/мл (61,5%, n=8) и главным образом в виде монокультур наблюдалось только в ранах сроком 5–10 суток, имеющих признаки воспаления ($\chi^2=24,45$; $p<0,001$). На более поздних сроках существования острых ран (11–21 сутки) большинство *S. aureus* (76,5%, n=13) выделялись только после посева со среды обогащения. Диагностический посев на плотные питательные среды обнаруживал *S. aureus* в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл и $>10^5$ КОЕ/мл в 23,6% случаев (n=4). CoNS, которые наиболее часто высевались из ран сроком до 4 суток без признаков воспаления, обнаруживались преимущественно после культивирования в среде обогащения – 66,7%, n=12 ($\chi^2=11,92$; $p=0,018$). Из ран сроком более 5 суток CoNS выделялись в единичных случаях: в монокультурах в количестве $>10^5$ КОЕ/мл, в составе ассоциаций дополняли микробиоту первичного посева (табл. 3).

Грамм (–) бактерии – *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, колонизирующие хронические раны, обнаруживались только после культивирования в среде обогащения. При наличии клинических признаков критической колонизации и инфекции эти микроорганизмы высевались преимущественно в количестве $>10^5$ КОЕ/мл ($\chi^2=19,60$; $p<0,001$ для *P. aeruginosa*, $\chi^2=23,00$; $p<0,001$ для *P. mirabilis*).

Таблица 3
Количественные характеристики микробиоты, выделенной из острых ран
Table 3
Quantitative characteristics of the microbiota isolated from acute wounds

Бактерии	Раны сроком до 4 суток (n=92)			Раны сроком 5–10 суток (n=34)			Раны сроком 11–21 сутки (n=50)			χ² p*
	ДК	≤10 ⁵	>10 ⁵	ДК	≤10 ⁵	>10 ⁵	ДК	≤10 ⁵	>10 ⁵	
	n, %									
S. aureus	7 (16,7)	15 (35,7)	20 (47,6)	5 (38,5)	0 (0)	8 (61,5)	13 (76,5)	2 (11,8)	2 (11,8)	24,45; <0,001
E. faecalis	12 (54,5)	4 (18,2)	6 (27,3)	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)	6 (75)	1 (12,5)	1 (12,5)	1,46; 0,85
CoNS	12 (66,7)	6 (33,3)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	2 (50)	11,92; 0,02
Streptococcus gr. viridans	0 (0)	2 (50)	2 (50)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	–	–	–	4,46; 0,21
P. aeruginosa	–	–	–	1 (100)	0 (0)	0 (0)	7 (70)	1 (10)	2 (20)	0,41; 0,81
A. baumannii	–	–	–	–	–	–	4 (44,5)	2 (22,2)	3 (33,3)	–**
K. pneumoniae	–	–	–	–	–	–	0 (0)	0 (0)	4 (100)	–**
P. mirabilis	–	–	–	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	–**
Другие энте- робактерии	1 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (40)	1 (20)	2 (40)	1 (12,5)	2 (25,0)	5 (62,5)	3,85; 0,43

Примечания:
* оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло;
** сравнение не выполнялось при единичных количествах наблюдений или встречаемости наблюдений только в одной подгруппе.

Реже Грам (–) бактерии (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*) обнаруживались в более низком титре ($\leq 10^5$ КОЕ/мл) либо со среды обогащения, что определяет необходимость их учета при выделении в любом количестве. Другие Грам (–) бактерии: представители порядка Enterobacterales (*E. cloacae*, *K. planticola*, *K. oxytoca*, *E. agglomerans*, *E. coli*, *C. freundii*), неферментирующие бактерии (*P. putida*, *A. ifwoffii*, *P. fluorescens*) – были наиболее характерны для колонизированных ран ($\chi^2=12,89$; $p=0,012$) и высевались в различном количестве.

Для стафилококков (*S. aureus*, CoNS) не было обнаружено различий в количественных характеристиках. Другие Грам (+) бактерии – *E. faecalis* в количестве $> 10^5$ КОЕ/мл – чаще высевались в количестве $> 10^5$ КОЕ/мл из критически колонизированных (66,6%, $n=8$) и инфицированных (54,5%, $n=6$) хронических ран, в случаях колонизации *E. faecalis* преимущественно обнаруживались после дополнительного культивирования ($\chi^2=14,06$; $p=0,006$) (табл. 4).

S. aureus определяют как наиболее частый патоген, вызывающий широкий спектр гнойно-септических инфекций, включая поражение кожных покровов. Клиническое значение *S. aureus* связывают с его высоким колонизационным потенциалом и способностью образовывать большое количество клеточно-связанных и экстрацеллюлярных продуктов, которые являются факторами патогенности. У пациентов с острыми ранами среди всех выделенных видов количество изолятов *S. aureus* было наибольшим (табл. 1). Несмотря на потенциальную патогенность *S. aureus*, отсутствие



Таблица 4
Количественные характеристики микробиоты, выделенной из хронических ран
Table 4
Quantitative characteristics of the microbiota isolated from chronic wounds

Бактерии	Колонизированные раны (n=107)			Критически колонизированные раны (n=59)			Инфицированные раны (n=37)			χ² p*
	КОЕ 1	КОЕ 2	КОЕ 3	КОЕ 1	КОЕ 2	КОЕ 3	КОЕ 1	КОЕ 2	КОЕ 3	
	n, %									
S. aureus	14 (27,0)	17 (32,7)	21 (40,3)	8 (21,6)	7 (18,9)	22 (59,5)	1 (6,2)	4 (25,0)	11 (68,8)	6,58; 0,16
E. faecalis	21 (63,6)	6 (18,2)	6 (18,2)	2 (16,7)	2 (16,7)	8 (66,6)	2 (18,2)	3 (27,3)	6 (54,5)	14,06; 0,006
CoNS	14 (64,0)	2 (9,1)	6 (27,3)	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	4,21; 0,441
P. aeruginosa	6 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (19,1)	2 (9,5)	15 (71,4)	0 (0)	0 (0)	7 (100)	19,60; <0,001
A. baumannii	1 (100)	0 (0)	0 (0)	5 (45,5)	1 (9,0)	5 (45,5)	0 (0)	0 (0)	11 (100)	10,72; 0,05
K. pneumoniae	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	–	–	–	–**
P. mirabilis	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	0 (0)	8 (100)	23,00; <0,001
Другие энтеробактерии	4 (22,2)	2 (11,1)	12 (66,7)	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	12,89; 0,012
Другие неферментирующие бактерии	1 (16,7)	0 (0)	5 (83,3)	–	–	–	–	–	–	–**

Примечания:

* оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло;

** сравнение не выполнялось при единичных количествах наблюдений или встречаемости наблюдений только в одной подгруппе.

клинических признаков инфекции позволяет говорить о контаминации ран *S. aureus* только в случаях минимальных сроков их существования – до 4 суток. Это дополнительно доказывает необходимость пластического закрытия раны в максимально короткие сроки, пока *S. aureus* не начнет активно противостоять действию факторов иммунной системы макроорганизма и развивать инфекционный процесс.

CoNS традиционно считаются контаминантами, не имеющими этиологического значения, что, возможно, связано с отсутствием достаточного количества данных о механизмах патогенности, по сравнению с *S. aureus* [17]. В настоящее время ряд публикаций подтверждают роль CoNS в развитии инфекционных процессов, ассоциированных с использованием катетеров и имплантацией медицинских устройств. Также отмечают этиологическое значение CoNS для инфекций, возникающих в области хирургического вмешательства [18, 19]. Неоднозначно отношение исследователей и к этиологической роли *E. faecalis*, которые являются представителями нормальной микрофлоры кишечника. Однако высокий колонизационный потенциал и наличие механизмов вирулентности определяет их значение в развитии инфекций кровотока, эндокардита, инфекций мочевыводящих путей [20]. Несмотря на высокую частоту обнаружения CoNS и *E. faecalis* в составе микробиоты раневого отделяемого острых и хронических ран [15, 21, 22], научных данных о вкладе этих микроорганизмов в этиологическую структуру инфекционного процесса в ране недостаточно [23]. В виде

монокультур *CoNS* и *E. faecalis* высевались преимущественно из острых и хронических ран, не проявляющих признаков воспаления. При наличии в острых ранах признаков воспаления *CoNS* и *E. faecalis* выделялись только в составе ассоциаций с *S. aureus* или Грам (–) бактериями – НФБ, энтеробактериями. В хронических ранах, не имеющих явных признаков воспаления, *CoNS* и *E. faecalis* обнаруживались в составе большинства ассоциаций. Увеличение количества положительных результатов посева на более поздних сроках существования ран (табл. 2) определяет необходимость использования понятия «колонизированная рана». Учитывая постоянство обнаружения *CoNS* и *E. faecalis* на всех сроках существования ран, можно предполагать потенциальную патогенетическую роль этих микроорганизмов в нарушении процесса заживления. Так, в эксперименте *E. faecalis* вызывал нарушение активности механизмов иммунного ответа (угнетение функций макрофагов, изменение уровней цитокинов, хемокинов, факторов роста), что сопровождалось морфологическими признаками воспалительной реакции и нарушений процесса пролиферации, характерных для длительно не заживающей раны. При этом показано, что инфильтрация клетками воспаления не приводила к эффективному удалению *E. faecalis* из раны. Это объяснялось наличием патогенных свойств у *E. faecalis* – формированием защитной биопленки, присутствием генов, контролирующих патогенность [23]. Имеющиеся научные данные определяют необходимость использования дополнительных методов диагностики, позволяющих установить момент нарушения процесса заживления, развития хронического воспаления (морфологическое исследование биоптатов) и определить ведущий патоген, колонизирующий рану (оценка генетических и фенотипических маркеров патогенности). В таких случаях, особенно на этапе формирования грануляционной ткани, обоснованным будет пересмотр тактики ведения раны и включение методов дебридмента на этапе предоперационной подготовки к пластическому закрытию.

Грамм (+) бактерии (*CoNS* и *E. faecalis*, а также *S. aureus*) могут выступать в качестве инициаторов биопленочного процесса, колонизируя поверхностные слои раны и подготавливая ареал для других микроорганизмов, в частности Грамм (–) бактерий [24]. Этим можно объяснить преобладание ассоциаций в критически колонизированных и инфицированных хронических ранах, в которых основными Грамм (–) представителями были *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, а также *P. mirabilis* (табл. 2). Для хронических ран перечисленные виды имеют особое патогенетическое значение. Так, доказано, что в составе полимикробной биопленки с *S. aureus* *P. aeruginosa* обнаруживается в более глубоких слоях хронической раны. Факторы вирулентности *P. aeruginosa* оказывают повреждающие действие на полиморфноядерные лейкоциты, способствуя формированию хронического воспаления [24]. *P. mirabilis* содержит достаточное количество генов вирулентности, которые регулируют роящийся рост, кодируют образование фимбрий, способствуют инвазии и формированию биопленки. Среди представителей порядка *Enterobacterales* *P. mirabilis* является наиболее частым представителем, который обнаруживается в хронических ранах, проявляющих признаки воспаления [25], что согласуется с нашими результатами.

Необходимость разделения двух основных состояний – критической колонизации (критерии NERDS) и инфекции (критерии STONEES) – обосновывается определением дальнейшей тактики лечения. В лечении критически колонизированных ран по NERDS используются только местные методы санации раны (антисептические



средства, механический или физический дебридмент) [7, 10, 12]. Ввиду риска возникновения системной инфекции наличие инфицированной раны по STONEES является показанием к проведению этиотропной системной антибактериальной терапии. Микробиологическим критерием этиологической значимости микроорганизмов является количество $>10^5$ КОЕ/г ткани или мл экссудата [25, 26]. С другой стороны, морфофункциональное состояние тканей, выполняющих основание раны, патогенный потенциал бактерий, используемые методы хирургического и консервативного лечения обуславливают вариабельность значений критического числа микроорганизмов. В представленном исследовании обнаружена вариабельность количественных характеристик микробиоты (табл. 3, 4). В таких случаях может обсуждаться потенциальная этиологическая значимость бактерий, выделенных в количестве $\leq 10^5$ КОЕ и из среды обогащения, в плане развития или прогрессирования инфекции или нарушения процесса заживления [4]. В свою очередь, выражение результата микробиологического посева в КОЕ/мл будет полезным для динамического микробиологического мониторинга проводимых лечебных мероприятий.

■ ВЫВОДЫ

1. На наиболее ранних сроках существования ран (до 4-х суток) у пациентов не регистрировались клинические признаки воспаления, при этом из ран в 76% случаев высевались только Грам (+) бактерии (*S. aureus*, CoNS, *E. faecalis*, *Streptococcus viridans*). Несмотря на потенциальную патогенность *S. aureus*, количественные характеристики, отсутствие клинических признаков инфекции свидетельствует о контаминации ран данным патогеном, а следовательно, не требует проведения системной антибактериальной терапии.
2. С увеличением срока существования острых ран от 5 до 21 суток регистрировались смена качественного состава микробиоты в виде появления представителей порядка Enterobacterales и НФБ, а также снижение выраженности клинических признаков воспаления. Высокая частота положительных результатов посева на более поздних сроках существования ран, даже при отсутствии клинических признаков воспаления, определяет необходимость использования понятия «колонизированная рана» в связи с потенциальной патогенетической ролью микроорганизмов в нарушении процесса заживления, для установления которого требуются дополнительные методы диагностики (морфологическое исследование биоптатов, оценка биофильей потенциальных патогенов).
3. С целью определения показаний к проведению этиотропной системной антибактериальной терапии для хронических ран необходимо дифференцировать два состояния: критическую колонизацию и инфекцию. Клиническими признаками критически колонизированной раны являются: наличие на раневом ложе ярко-красных (багровых), хрупких, легко травмируемых грануляций; присутствие раневого детрита; экссудация из раны и мацерация ее краев. Наличие инфекции возможно установить только при оценке состояния раны в динамике, поэтому важным является документирование статуса раны на этапе, предшествующем оказанию специализированной медицинской помощи. Основными критериями инфекции раны у пациентов являются: увеличение количества экссудата, смена его характера на гнойный, гиперемия и отек мягких тканей; увеличение размеров раневого дефекта; появление неприятного запаха из раны.

4. Вариабельность количественных характеристик микробиоты, выделенной из колонизированных, критически колонизированных и инфицированных ран, обуславливает необходимость учета бактерий не только в количестве $>10^5$ КОЕ/мл, но и $\leq 10^5$ КОЕ/мл, а также бактерий, полученных из среды обогащения. Обозначение этиологически значимых изолятов в КОЕ будет информативным при динамическом микробиологическом исследовании для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. (2016) On the approval of certain clinical protocols: order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, 28.06.2013 No. 749. Supplement: Clinical protocol for the diagnosis and treatment of patients with surgical infection of the skin and soft tissues on an outpatient basis. Nat. center of legal information. Rep. Belarus. Minsk. (in Russian)
2. (2016) International Wound Infection Institute (IWII) Wound infection in clinical practice. Wounds International, 30 p. Available at: <http://www.woundsinternational.com> (accessed 20.04.2021).
3. (2008) Principles of best practice. Wound infection in clinical practice. An international consensus [editorial]. *Int. Wound J.*, vol. 5, suppl. 3, pp. 1–11.
4. Dissemont J., Assadian O., Gerber V. (2011) Classification of Wounds at Risk and Their Antimicrobial Treatment with Polihexanide: A Practice-Oriented Expert Recommendation. *Skin Pharmacol Physiol*, vol. 24, no 5, pp. 245–255. Available at: <http://doi.org/10.1159/000327210>
5. Gelfand B., Kozlov R., Kubyshev N., Khachatryan N. (eds.) (2015) *Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. 2nd ed., rev. M.*, 109 p. Available at: <http://nasci.ru/?id=3392&download=1> (accessed 20.04.2021). (in Russian)
6. Andryukov B., Somova L., Matosova E., Lyapun I. (2019) Phenotypic plasticity as a strategy of bacterial resistance and an object of advanced antimicrobial technologies (review). *Modern Technologies in Medicine*, vol. 11, no 2, pp. 164–182. Available at: <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.22> (in Russian)
7. Woo K.Y., Sibbald G.R. (2009) A cross-sectional validation study of using NERDS and STONEES to assess bacterial burden. *Octomy wound management*, vol. 8, no 55, pp. 40–48.
8. Maksimova N., Lyundup A., Lyubimov R., Melnichenko G., Nikolenko V. (2014) Pathophysiological aspects of wound healing in normal and diabetic foot. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, vol. 69, no 11–12, pp. 110–117. Available at: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i11-12.1192> (in Russian)
9. Gibson D.J., Schultz G. (2009) Chronic wound diagnostic for matrix metalloproteinase. *Wound healing Southern Africa*, vol. 1, no 1, pp. 68–70.
10. Dissemont J., Augustin M., Eming S.A. (2014) Modern wound care – practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges*, vol. 12, no 7, pp. 541–54. Available at: <https://doi.org/10.1111/ddg.12351>
11. Saltmarche A.E. (2008) Low level laser therapy for healing acute and chronic wounds – the extendicare experience. *International Wound Journal*, vol. 5, no 2, pp. 351–360. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2008.00491.x>
12. Schultz G.S., Sibbald R.G., Falanga V. (2003) Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration*, vol. 11, no 1, pp. 1–28. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.11.s2.1.x>
13. Rondas A., Halfens R., Schols J. (2015) Is a wound swab for microbiological analysis supportive in the clinical assessment of infection of a chronic wound? *Future Microbiol*, vol. 11, no 10, pp. 1815–1824. Available at: <https://doi.org/10.2217/fmb.15.97>
14. Schwarzkopf A., Dissemont J. (2015) Indication and practical implementation of microbiologic diagnostics in patients with chronic wounds. *JDDG*, vol. 13, no 3, pp. 203–209. Available at: <https://doi.org/10.1111/ddg.12611>
15. Yarets Yu., Shevchenko N., Eremin V. (2021) Methodology of microbiological analysis of wound swabs within the framework of modern concepts of wound infection process. *Laboratory Service*, vol. 10, no 3, pp. 33–42. Available at: <https://doi.org/10.17116/labs20211003133> (in Russian)
16. Kallstrom G. (2014) Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 8, no 52, pp. 2753–2756. Available at: <http://doi.org/10.1128/JCM.00522-14>
17. Otto M. (2012) Molecular basis of Staphylococcus epidermidis infections. *Semin Immunopathol*, vol. 34, no 2, pp. 201–214. Available at: <http://doi.org/10.1007/s00281-011-0296-2>
18. Citron D.M., Goldstein E.J.C., Merriam C.V. (2007) Bacteriology of Moderate-to-Severe Diabetic Foot Infections and In Vitro Activity of Antimicrobial Agents. *Journal of clinical microbiology*, vol. 45, no 9, pp. 2819–2828. Available at: <http://doi.org/10.1128/JCM.00551-07>
19. Frank N.D., Wysocki A., Specht-Glick D.D. (2009) Microbial diversity in chronic open wounds. *Wound Repair Regen*, vol. 17, no 2, pp. 163–172. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00472.x>
20. Bourgogne A., Thomson L.C., Barbara E.M. (2010) Bicarbonate enhances expression of the endocarditis and biofilm associated pilus locus, ebpR-ebpABC, in Enterococcus faecalis. *BMC Microbiol*, vol. 10, 17 p. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/10/17>
21. Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G. (2001) Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev*, vol. 14, no 2, pp. 244–269. Available at: <http://doi.org/10.1128/CMR.14.2.244-269.2001>
22. Dowd S.E., Sun Y., Secor P.R. (2008) Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing. *BMC Microbiol*, vol. 8, no 43, pp. 1–15. Available at: <http://doi.org/10.1186/1471-2180-8-43>
23. Long Chong K.K., Hong Tay W., Janela B. (2017) Enterococcus faecalis modulates immune activation and slows healing during wound infection. *J Infectious Dis*, vol. 216, no 12, pp. 1644–1654. Available at: <http://doi.org/10.1093/infdis/jix541>
24. Fazli M., Bjarnsholt T., Kirketerp-Møller K. (2009) Nonrandom distribution of Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus in chronic wounds. *J Clin Microbiol*, vol. 47, no 12, pp. 4084–4089. Available at: <http://doi.org/10.1128/JCM.01395-09>
25. Kwiecinska-Piróg J., Przekwas J., Majkut M. (2020) Biofilm formation reducing properties of Manuka Honey and Propolis in Proteus mirabilis rods isolated from chronic wounds. *Microorganisms*, vol. 8, no 11, pp. 1–15. Available at: <http://doi.org/10.3390/microorganisms8111823>
26. Rondas A., Schols J., Halfens R., Stobberingh E. (2013) Swab versus biopsy for the diagnosis of chronic wound infected wounds. *Advances in skin and wound care*, vol. 26, no 5, pp. 211–219. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000428984.58483.aa>