

Роуз Л. Хэмм

# РАНЫ

## Диагностика и лечение

### Атлас-справочник

*Перевод с английского  
под редакцией  
В.А. Митиша, Ю.С. Пасхаловой*



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2021

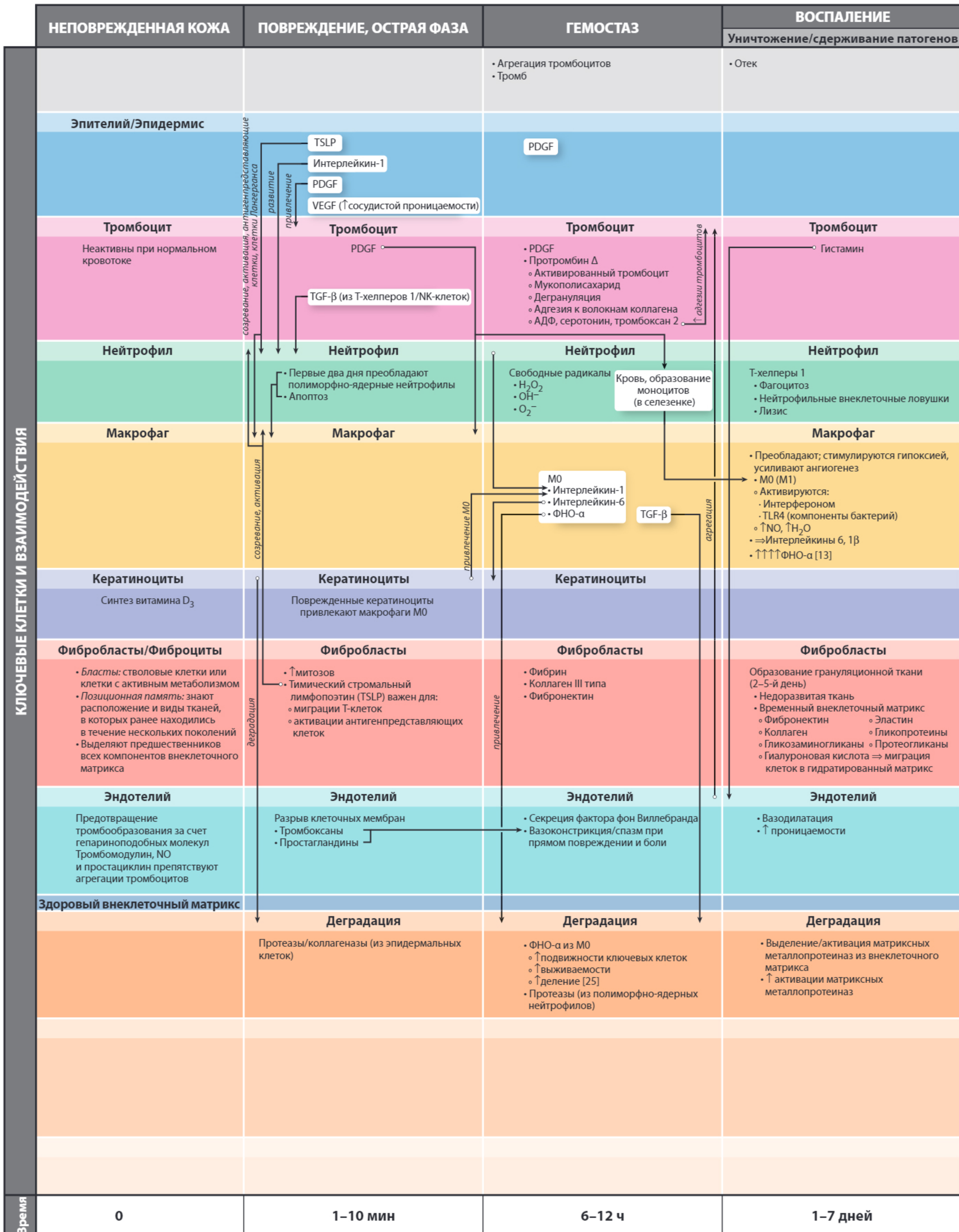
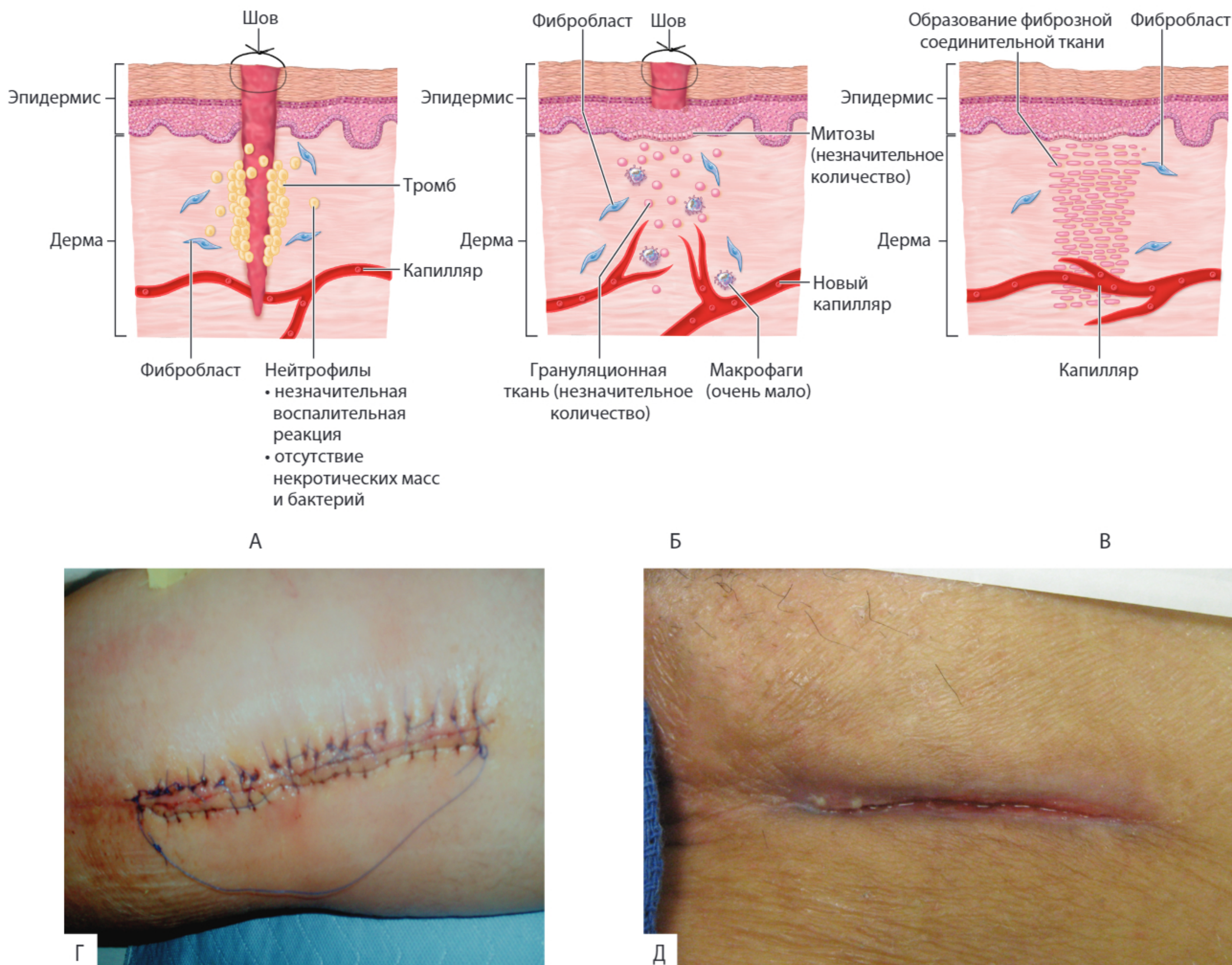


Рис. 2.2. Клеточная миграция, пролиферация и сигнальные механизмы в процессах заживления ран. На схеме представлены клеточные и неклеточные участники процессов заживления ран. По горизонтальной оси расположены фазы заживления, а по вертикальной —







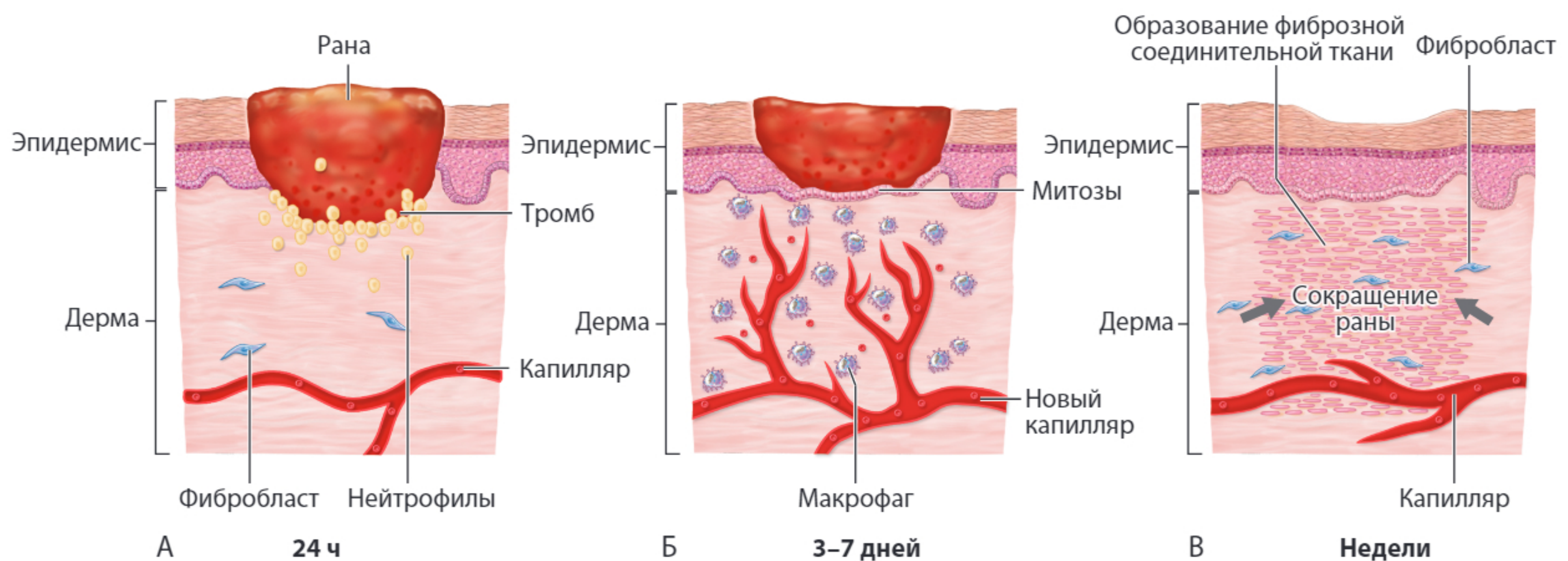


**Рис. 2.4.** Заживление первичным натяжением. При разрезе возникает только локальное повреждение: базальная мембрана эпителия практически не затронута; погибает незначительное количество клеток эпителиальной и соединительной ткани. Регенерация эпителия преобладает над фиброзом. Образуется небольшой рубец — незначительное сокращение раны. Происходит незначительное сокращение раны. Заполнение узкой полости разреза: сначала фибрин и кровяные сгустки; быстрое появление грануляций; образование нового эпителия. А–В — на трех последовательных рисунках изображена реакция ткани на разрез. За счет сведения краев разрыва швом достигают регенерацию эпителия. А — 24 ч, шов: небольшое натяжение; сближает края раны. Б — 3–7 дней. В — недели: шов отсутствует; незначительный рубец. Г — после рассечения кожи при оперативном вмешательстве накладывают шов, что позволяет свести края раны и обеспечить заживление первичным натяжением (заполнение дефекта за счет новообразованного эпителия) с образованием незначительного рубца. Д — рана в паховой области, в левой части наблюдают признаки заживления первичным натяжением, т.е. заполнение дефекта новообразованным эпителием. В правой же части края разошлись из-за большого количества раневого отделяемого. Расхождение краев раны более чем на 1 см называют несостоятельностью кожного шва



**Рис. 2.5.** Заживление отсроченным первичным натяжением. Обширные раны можно частично закрыть первичными швами, в данном случае — разгрузочным швом. Такую методику применяют в тех случаях, когда при сближении краев раны возникает чрезмерное натяжение кожи и подкожной ткани рядом с ними, а также когда нельзя исключить инфицирование раны и необходимость дренирования для профилактики развития абсцесса



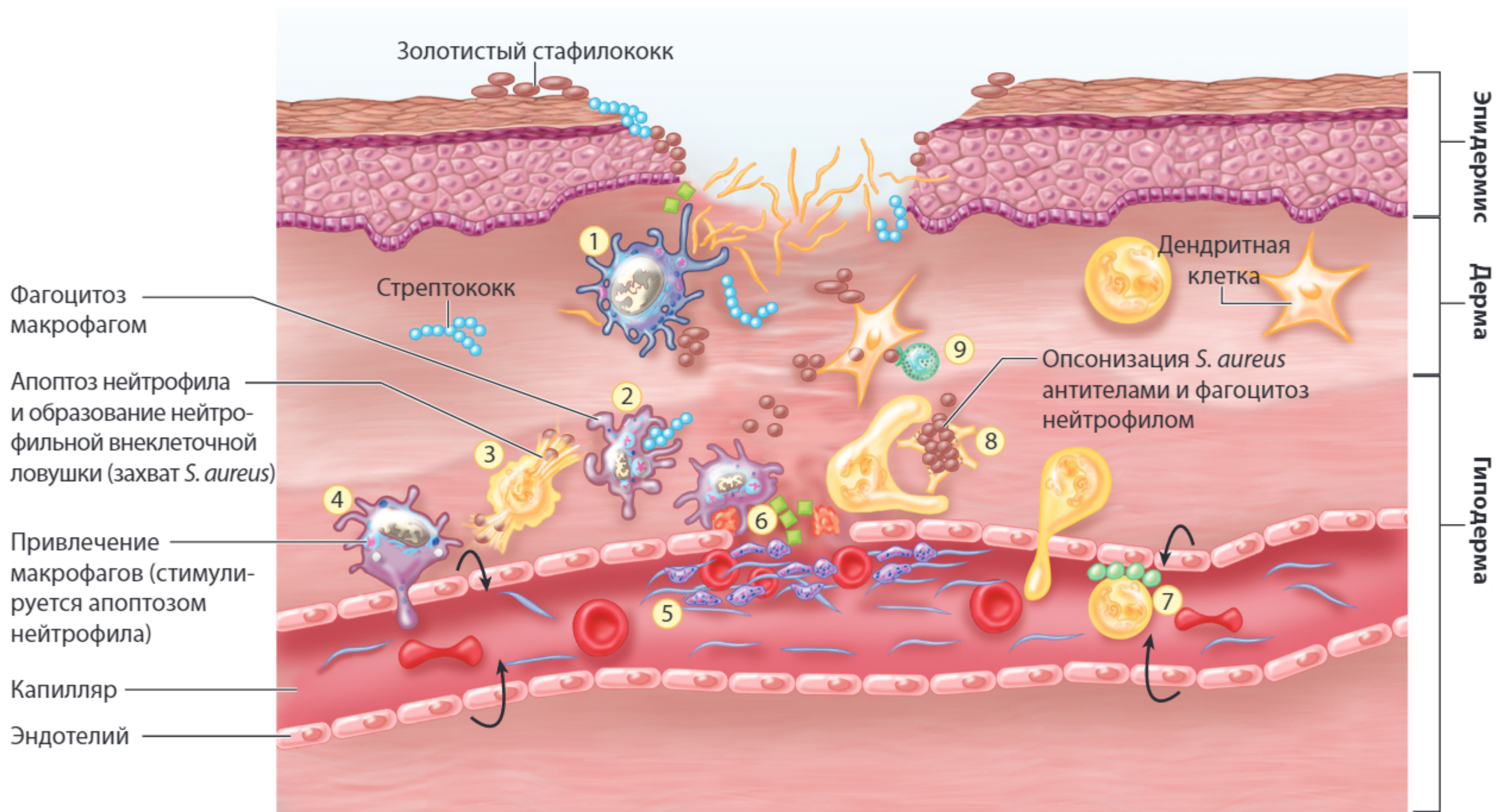


**Рис. 2.6.** Заживление вторичным натяжением. При утрате большого количества ткани или сильном инфицировании раны сложность процессов восстановления существенно возрастает, о чем свидетельствуют устойчивое воспаление и обилие грануляционной ткани. А–В — данные процессы отображены на трех последовательных рисунках; на них также изображено сокращение раны за счет миофибробластов. А — операционная рана с разошедшимися краями на медиальной поверхности бедра через 24 ч после промывания и дренирования. Воспалительная фаза заживления. Б — та же рана 2 нед спустя. Фаза пролиферации, по всей полости раны имеются грануляции. В — за 2 нед рана значительно уменьшилась. Разрез на голени зажил и находится в фазе ремоделирования. Рана заживает вторичным натяжением без дополнительных хирургических вмешательств



**Рис. 2.7.** Заживление ран с частичным повреждением кожи. По краям раны происходит реэпителизация, а у нижнего края образовался «островок эпителия», что свидетельствует о миграции клеток в эту область не из краев раны, а из волосяного фолликула, что часто наблюдается при заживлении ран с частичным повреждением кожи





Клетка	Макрофаги	НК-клетки	Тромбоциты	Эритроцит	Полиморфно-ядерные нейтрофилы	Фибробласты	Эндотелиоциты
Состояние	Активированы M1	Активированы	Исходное	Исходное	Активированы	Активированы	Активированы

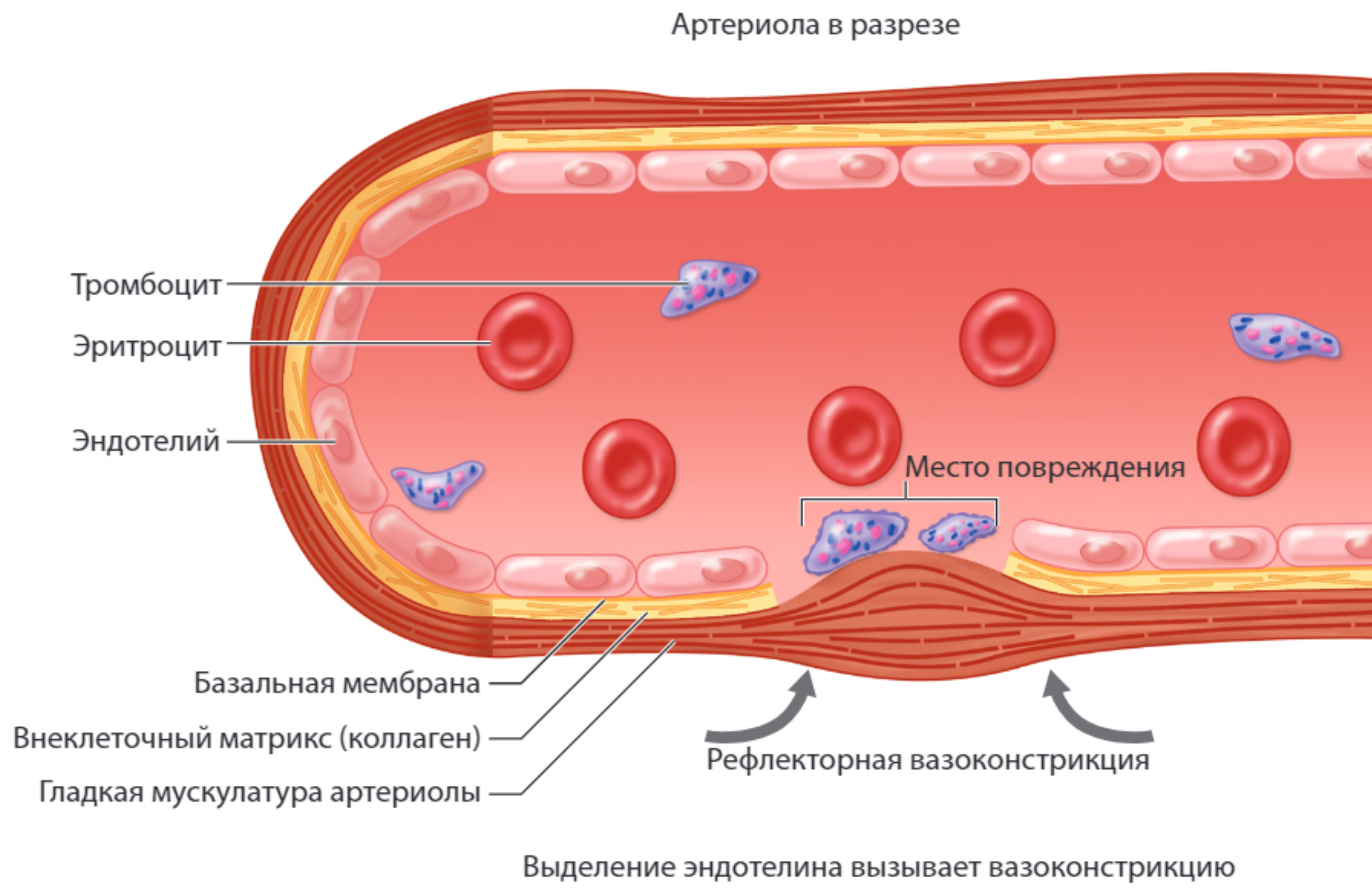
А



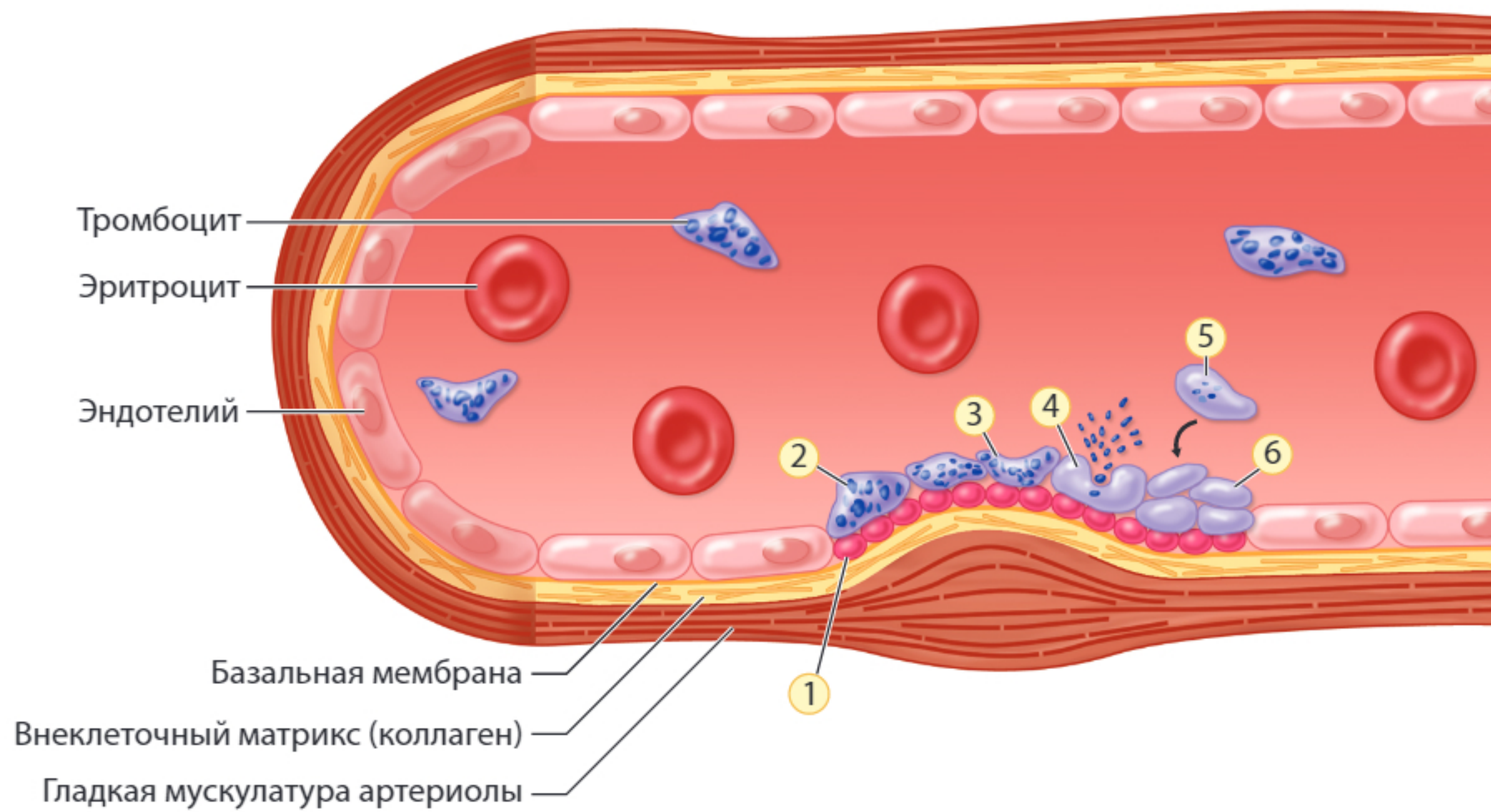
Б

**Рис. 2.12.** Фаза воспаления: очищение полости раны. А. Во время очищения полости раны активируются макрофаги, которые удаляют продукты распада ткани и выделяют разжижающие внеклеточный матрикс ферменты. 1. Активированные макрофаги фагоцитируют продукты распада ткани и выделяют ферменты. 2. Макрофаги фагоцитируют *Streptococcus*. 3. Апоптоз нейтрофилов, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек. Заключенный в них *Staphylococcus aureus* подлежит фагоцитозу макрофагами. 4. Привлечение макрофагов, вызванное апоптозом нейтрофилов. 5. Агрегация тромбоцитов и связывание фибрина. 6. Макрофаги фагоцитируют продукты распада ткани и выделяют цитокины. 7. Адгезия нейтрофилов к эндотелию и подготовка к экзоцитозу. 8. Опсонизация *Staphylococcus aureus* антителами и фагоцитоз нейтрофилами. Б. Некротические ткани на поверхности раны, называемые сейчас струпом, атакуются из подлежащих слоев макрофагами и другими фагоцитами

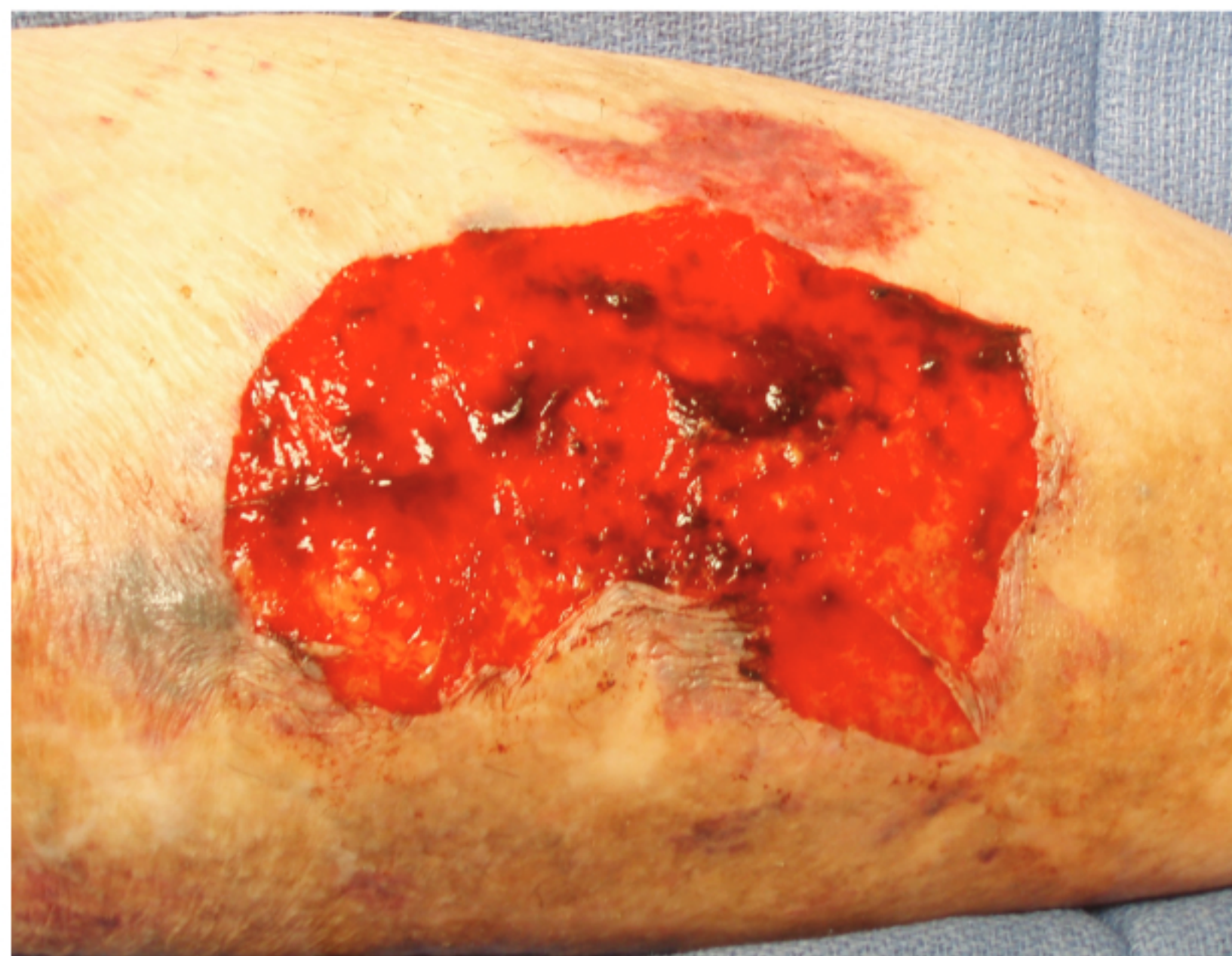




**Рис. 2.22.** Вазоконстрикция. На рисунке изображен разрез артериолы во время вазоконстрикции. Рефлекторная вазоконстрикция — первичный ответ на повреждение, а отсутствие эндотелия стимулирует адгезию тромбоцитов

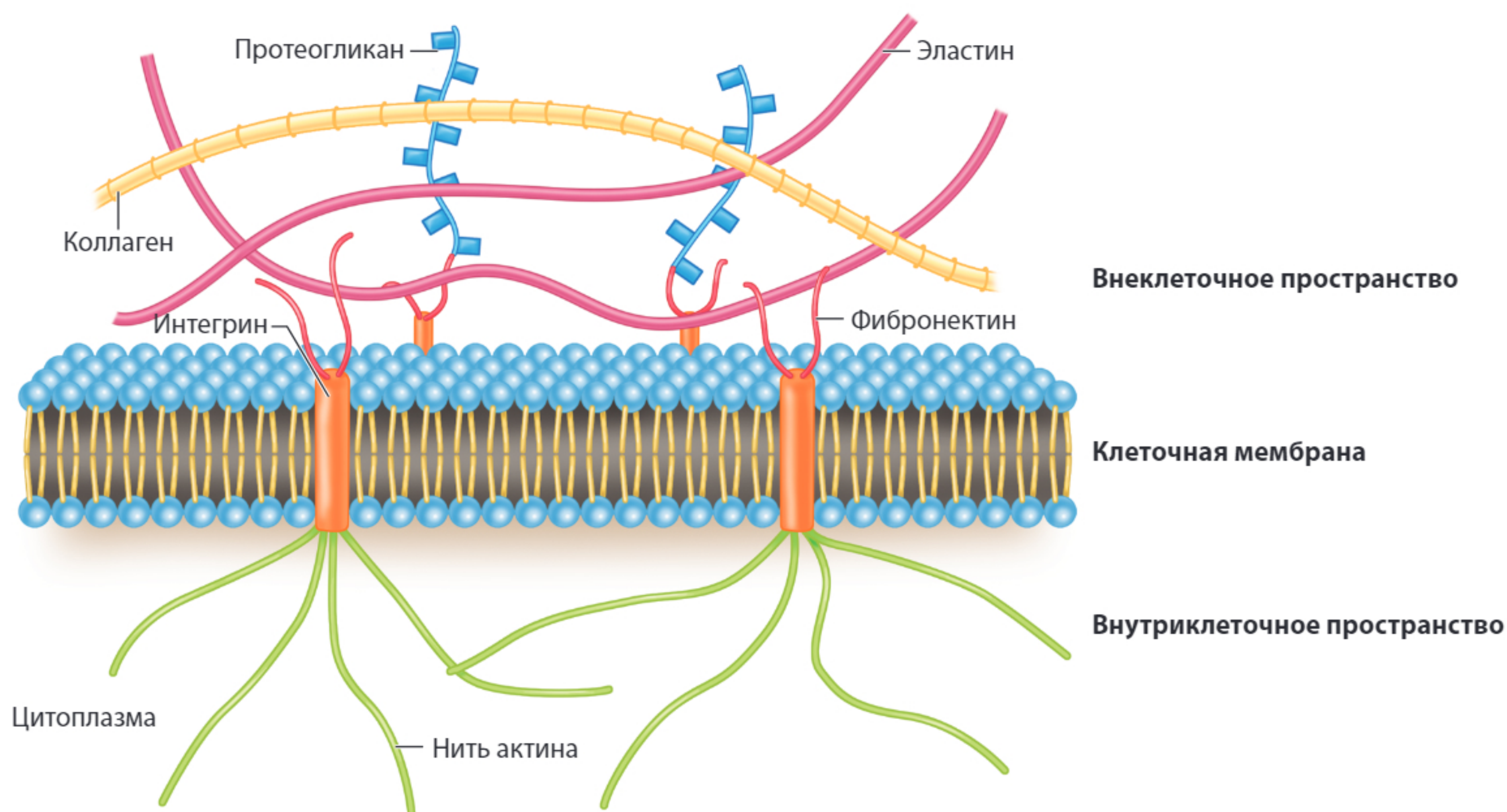


**Рис. 2.23.** Первичный гемостаз. Во время первичного гемостаза происходят следующие события: 1 — молекулы адгезии экспрессируются и связывают тромбоциты; 2, 3 — тромбоциты прикрепляются к обнаженной базальной мембране; 4 — происходит высвобождение АДФ из гранул; 5 — тромбоциты продолжают привлекаться в очаг; 6 — агрегация тромбоцитов с фибрином приводит к образованию гемостатической пробки



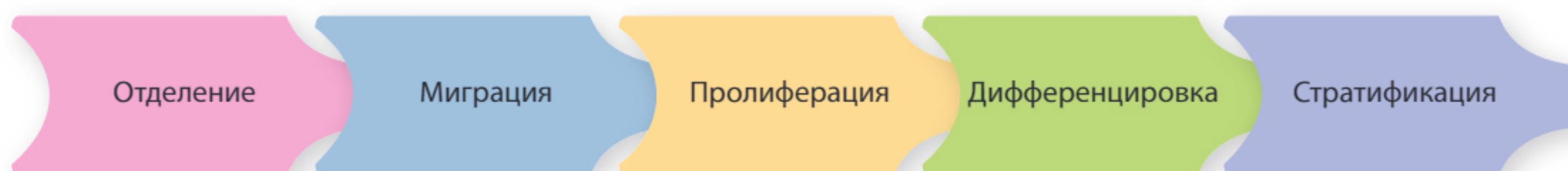
**Рис. 2.24.** Устойчивые фибриновые сгустки. Темно-красные сгустки фибрина на поверхности раны предотвращают дальнейшее кровотечение и повреждение ткани





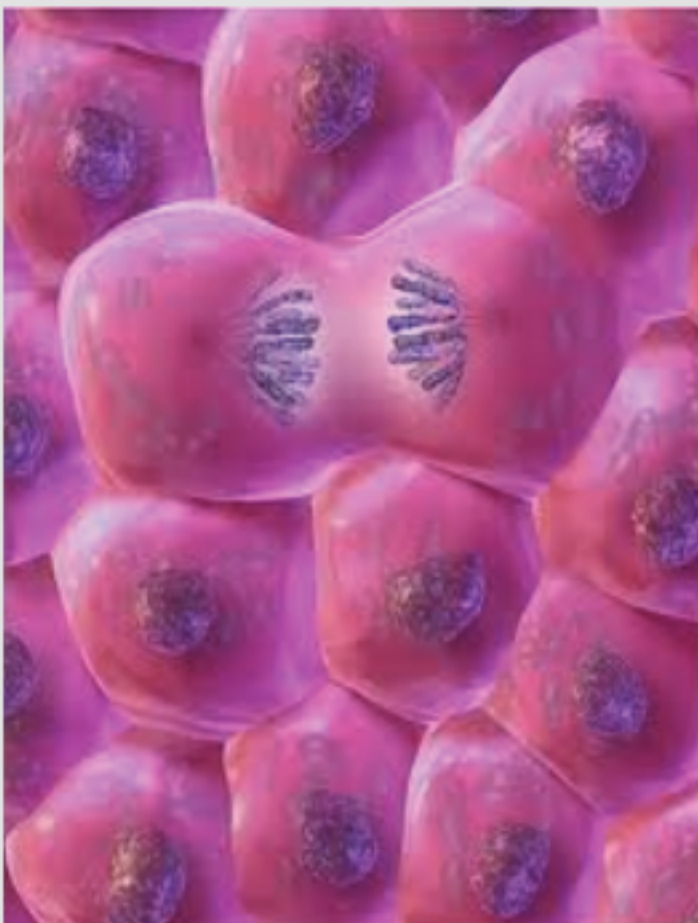
**Рис. 2.33.** Компоненты внеклеточного матрикса. Основные компоненты внеклеточного матрикса — протеогликаны, переплетающиеся с коллагеном и эластином. К фибронектину клетки прикрепляются за счет интегринов, которые находятся в клеточной мембране и связаны с нитями актина в цитоплазме

Последовательные изменения кератиноцитов в ране:



**Рис. 2.34.** Эпителизация. Эпителизация происходит последовательно и сопровождается изменением кератиноцитов. Кератиноциты отделяются, мигрируют, пролиферируют, дифференцируются и в итоге образуют слой клеток

**Таблица 2.8.** Эпителизация. Основные моменты

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эпидермальные клетки экспрессируют интегрины, которые позволяют им взаимодействовать с белками ВКМ (фибронектин и др.)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мигрирующие клетки отделяют высохший струп от жизнеспособных тканей</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Граница разделения определяется интегринными, которые эпидермальные клетки экспрессируют на своей мембране</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Для миграции клеток между коллагеновой дермой и фибриновым струпом требуется расщепление ВКМ, которое происходит под действием коллагеназы (ММР-1) и активатора плазминогена, активирующего коллагеназу и плазмин</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мигрирующие клетки проявляют фагоцитарную активность и поглощают продукты распада ткани на своем пути</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клетки, находящиеся позади переднего края миграции, начинают пролиферировать. Эпителиальные клетки перемещаются скачкообразно до возникновения контакта между краями раны</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если базальная мембрана повреждена, то она восстанавливается в первую очередь</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие соседних клеток у краев раны может служить сигналом для миграции и пролиферации эпидермальных клеток</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эти процессы также стимулируют местное выделение EGF, TGF-<math>\alpha</math>, KGF и усиления экспрессии рецепторов к ним</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Белки базальной мембраны (ламнинин) появляются в строго определенной последовательности от краев раны к центру</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• После завершения эпителизации клетки снова принимают цилиндрическую форму и образуют слои, плотно прикрепляясь к новообразованной базальной мембране и подлежащей дерме</li> </ul>	





**Рис. 2.35.** Эпителлизация раны. Эпителлизацию наблюдают по краям раны, особенно на ее концах, откуда базальная мембрана и новообразованные эпителиоциты перемещаются к центру. На некоторых участках наблюдают образование чрезмерного количества грануляций, мешающих передвижению эпителиальных клеток. В таких случаях может потребоваться лечение давлением или нитратом кальция, уменьшающих объем грануляций

Факторы роста с выделяющими их клетками и клетками-мишенями представлены в табл. 2.9.

Белки базальной мембраны, например ламинин, появляются в строгой очередности и перемещаются от краев вглубь раны. Ламинины, семейство гликопротеинов, — основной компонент структурного каркаса (скаффолда) базальной мембраны во всех животных тканях. Каждая молекула ламинина — это гетеротример, состоящий из  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц, который выделяется и включается в связанные с клетками ВКМ. Ламинины уникальны, так как способны к самосборке и связыванию с другими макромолекулами матрикса, а также участвуют в клеточных взаимодействиях, осуществляемых через интегрин и другие рецепторы. Взаимодействуя с различными клетками, ламинины влияют на их дифференцировку, форму и движения, поддерживая фенотип ткани и ее жизнеспособность. После завершения эпителлизации клетки вновь принимают цилиндрическую форму и образуют слои, плотно прикрепляясь к новообразованной базальной мембране и подлежащей дерме [17, 80]. Даже при полном закрытии и завершённой эпителлизации рану нельзя считать **зажившей** до окончания последней оставшейся фазы заживления.

## Созревание и ремоделирование

**Восстановление функции.** Последняя фаза заживления заключается в регенерации дермы, стягивании раны (ранеая контракция) и запрограммированной инволюции грануляционной ткани. Стягивание раны происходит от краев к центру с вовлечением всей толщины раны и ткани вокруг нее (рис. 2.36). Основные цели стягивания раны — уменьшение ее размера и сокращение количества рубцовой ткани. Стягивание раны — результат сложных и до конца не изученных взаимодействий ВКМ и фибробластов. Известно, что важное значение имеют обездвиживание клеток, фенотипическое



**Рис. 2.36.** Созревание и ремоделирование. Рана на голени после фасциотомии в фазе ремоделирования. Несмотря на полную эпителлизацию раны, заживление можно считать завершённым только после уменьшения рубца из грануляционной ткани, замещения коллагена III типа коллагеном I типа и максимального восстановления функций ткани. При этом ее прочность должна быть достаточной для предотвращения разрыва эпителия

превращение фибробластов в миофибробласты, а также экспрессия TGF- $\beta$ 1 и стромелизина (MMP-3). Обездвиживание клеток приводит к образованию пучков из волокон коллагена и их сокращению. Фибробласты претерпевают фенотипические изменения и становятся миофибробластами, которые экспрессируют гладкомышечный актин ( $\alpha$ -SMA<sup>1</sup>). TGF- $\beta$ 1 стимулирует сокращение раны, усиливая экспрессию интегрин  $\beta$ 1, за счет которого MMP-3 изменяет конфигурацию участков соединения между фибробластами и волокнами коллагена.

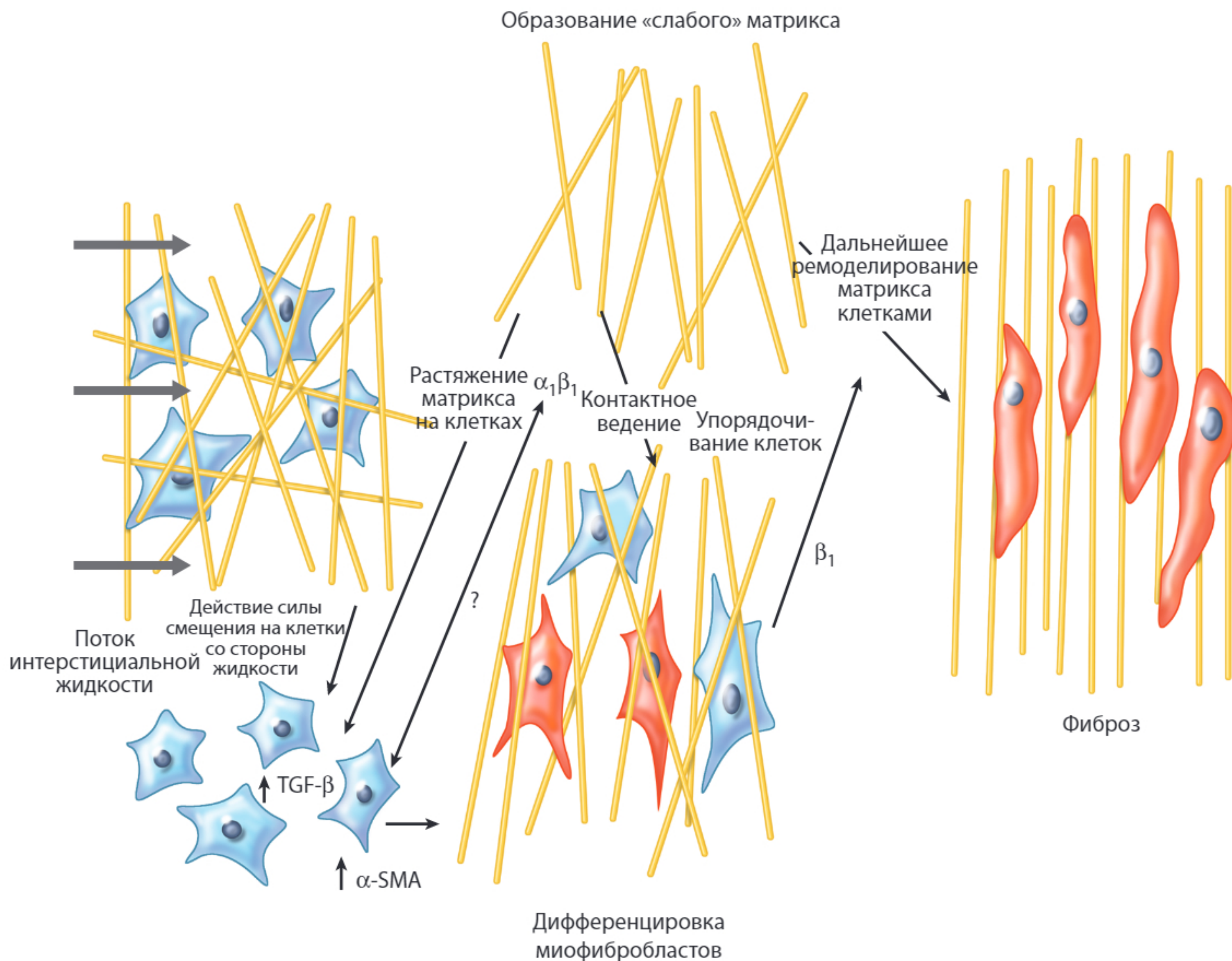
Во время ремоделирования количество фибробластов и миофибробластов сокращается, плотные капиллярные сети распадаются, а прочность раны постепенно увеличивается. Сначала связь между эпидермисом и дермой хрупкая, так как в ней отсутствуют эпидермальные гребешки. Без этих гребешков эпидермис может отслаиваться даже при незначительных травмах. После апоптоза фибробластов, макрофагов и эндотелиальных клеток образуется ткань, состоящая в основном из белков ВКМ, в частности коллагена III типа. Оставшиеся в рубце эпидермальные и эндотелиальные клетки, фибробласты и макрофаги выделяют металлопротеиназы, которые продолжают процесс ремоделирования, замещая коллаген III типа коллагеном I типа [58, 59, 61, 81]. Образовавшаяся в результате тканевая «заплатка» имеет запас прочности около 80% прочности первоначальной ткани, но при этом выполняет все ее функции [82–85].

## Сдерживание и уничтожение патогенов

Большинство патогенных микроорганизмов в процессе эволюции приобрело механизмы, позволяющие им обойти врожденную иммунную систему человека и развиваться дальше. Для уничтожения таких микроорганизмов и предотвращения

<sup>1</sup> SMA — Smooth Muscle Actin. — Примеч. ред.





**Рис. 2.42.** Превращение фибробластов в миофибробласты. Известно несколько механизмов, вызывающих превращение фибробластов в миофибробласты, и они включают химические сигналы и механическое воздействие. Так, при наличии трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) действие силы смещения со стороны интерстициальной жидкости стимулирует синтез гладкомышечного актина  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA) фибробластами, что приводит к их дифференцировке в миофибробласты. Миофибробласты способствуют ремоделированию матрикса, стягивая и ориентируя его по линиям напряжения

вированные миофибробласты, которые экспрессируют гладкомышечный актин ( $\alpha$ -SMA). За счет силы сокращения этих волокон миофибробласты стягивают рану по всей ее толщине от краев к центру, постоянно уменьшая ее поверхность [91].

Предполагают, что причиной фенотипических превращений фибробластов в миофибробласты служит действующий на них поток интерстициальной жидкости и TGF- $\beta_1$ . Вызываемая потоком интерстициальной жидкости сила смещения действует на сочленение фибробластов и ВКМ, что также стимулирует экспрессию TGF- $\beta_1$  [92]. В свою очередь экспрессия TGF- $\beta_1$  стимулирует синтез  $\alpha$ -SMA, за счет которого миофибробласты упорядочивают и направляют волокна ВКМ [14–16, 93]. Различные механизмы, запускающие превращение фибробластов в миофибробласты, представлены на рис. 2.42.

## 2.5. ХРОНИЧЕСКИЕ РАНЫ

Кожные раны возникают при повреждении кожи или эпителия, их подразделяют на острые и хронические. Острыми называют раны, заживающие без осложнений и с восстановлением структурной и функциональной целостности кожи в ожидаемый срок, как правило, не более 21 сут [59]. Хронические

раны, наоборот, возникают при недостаточной активности или нарушении процессов заживления, структурная и функциональная целостность кожи при этом не восстанавливается [94]. Для заживления хронических ран требуются месяцы или годы, что существенно нарушает жизнь пациентов, влияет на их трудоспособность и приводит к обезображиванию и ампутации конечностей. Лечение хронических ран требует огромных финансовых затрат. Так, системе здравоохранения США оно обходится в миллиарды долларов в год [96, 97].

Хронической рана становится в тех случаях, когда не происходит нормального процесса репарации и интактный эпителий не образуется [96]. Течение хронических ран, как правило, циклическое с чередованием периодов заживления и рецидивов, что было подтверждено в крупных эпидемиологических исследованиях [98, 99]. Такой характер течения заболевания повышает затраты на лечение, снижает уровень жизни пациентов и свидетельствует о недостаточной изученности патогенеза хронических ран [59, 98]. Хронические раны имеют смешанную этиологию; существует ряд факторов риска, таких как длительное нахождение в вертикальном положении, старение, предшествующие повреждения нижних конечностей или перенесенные оперативные вмешательства на