

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

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	8
Предисловие к изданию на английском языке	9
От автора	10
Редакторы	11
Благодарности.	13
Список сокращений и условных обозначений	14

ЧАСТЬ I. Основы покровной системы

Глава 1. Анатомия и физиология покровной системы	19
1.1. Кожа	19
1.2. Анатомия кожи.	19
1.3. Физиология кожи	24
1.4. Функции кожи	25
1.5. Классификация кожных ран	28
1.6. Заключение	29
Тестовые задания для самоконтроля знаний	29
Список литературы.	29

Глава 2. Течение раневого процесса при острых и хронических ранах	31
2.1. Введение	31
2.2. Заживление	39
2.3. Фазы заживления острых ран	57
2.4. Клеточные трансформации в процессе заживления.	70
2.5. Хронические раны	74
2.6. Заключение	79
Тестовые задания для самоконтроля знаний	80
Список литературы.	80

Глава 3. Клиническое обследование пациентов с ранами	85
3.1. Введение	85
3.2. Анамнез заболевания	85
3.3. Оценка раны	85
3.4. Обзор органов и систем	109
3.5. Неврологический статус	112
3.6. Заключение	112
Тестовые задания для самоконтроля знаний	112
Список литературы.	113

ЧАСТЬ II. Диагностика ран

Глава 4. Раны, возникающие вследствие нарушения кровообращения	117
4.1. Введение	117
4.2. Раны, возникающие вследствие нарушения артериального кровотока	119
4.3. Раны, возникающие вследствие нарушения венозного кровотока	139

4.4. Заключение	160
Тестовые задания для самоконтроля знаний	160
Список литературы.	160

Глава 5. Лимфедема	163
5.1. Введение	163
5.2. Анатомия лимфатической системы	163
5.3. Физиология лимфатической системы	169
5.4. Патофизиология лимфедемы	171
5.5. Лечение лимфедемы	178
5.6. Заключение	184
Тестовые задания для самоконтроля знаний	185
Список литературы.	185

Глава 6. Пролежни	186
6.1. Введение	186
6.2. Патофизиология.	186
6.3. Профилактика	189
6.4. Способы регулирования нагрузки на ткани	191
6.5. Уменьшение продолжительности воздействия на ткани	202
6.6. Ведение медицинской документации	206
6.7. Лечение пролежней	211
6.8. Осложнения пролежней	214
6.9. Заключение	214
Тестовые задания для самоконтроля знаний	214
Список литературы.	215

Глава 7. Сахарный диабет и диабетическая стопа	217
7.1. Введение	217
7.2. Сахарный диабет	217
7.3. Синдром диабетической стопы	228
7.4. Заключение	250
Тестовые задания для самоконтроля знаний	251
Список литературы.	252

Глава 8. Атипичные раны	255
8.1. Введение	255
8.2. Характеристики атипичных ран	255
8.3. Морфология кожных заболеваний	255
8.4. Группы атипичных ран	255
8.5. Заключение	281
Тестовые задания для самоконтроля знаний	282
Список литературы.	282

Глава 9. Лоскуты и кожные трансплантаты	285
9.1. Введение	285
9.2. Лоскуты	285
9.3. Кожные трансплантаты	299
9.4. Заключение	309

18.11. Противопоказания для гипербарической кислородотерапии	506	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	519
18.12. Меры безопасности	507	Список литературы	520
18.13. Заключение	508	Глава 20. Низкоинтенсивное лазерное	
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	510	излучение	521
Список литературы	511	20.1. Введение	521
Глава 19. Ультрафиолетовое излучение	513	20.2. Теоретические основы	521
19.1. Введение	513	20.3. Эффекты на клеточном и тканевом уровнях	523
19.2. Теоретические основы	513	20.4. Показания, меры предосторожности, противопоказания и побочные эффекты	523
19.3. Влияние на клетки и ткани	514	20.5. Параметры и методы применения	523
19.4. Показания, меры предосторожности, противопоказания и возможные побочные эффекты	515	20.6. Заключение	524
19.5. Методика и техника проведения процедуры	515	Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	524
19.6. Заключение	517	Список литературы	525
		Предметный указатель	526

Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	311
Список литературы	312
Глава 10. Лечение ожоговых ран	313
10.1. Введение	313
10.2. Классификация ожоговых ран	313
10.3. Механизм ожогового повреждения	317
10.4. Первичный осмотр ожоговой раны и лечение	320
10.5. Лечение	323
10.6. Осложнения	325
10.7. Реабилитация	326
Вопросы и задания для самоконтроля	327
Список литературы	327
Глава 11. Факторы, препятствующие заживлению ран	329
11.1. Введение	329
11.2. Инфекции	332
11.3. Лекарственные средства	335
11.4. Сопутствующие заболевания	338
11.5. Злокачественные новообразования/облучение	344
11.6. Аутоиммунные заболевания	346
11.7. Стресс	346
11.8. Психосоциальные факторы	346
11.9. Заключение	347
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	348
Список литературы	348
ЧАСТЬ III. Подготовка раневого ложа	
Глава 12. Санация раны (обработка раны)	353
12.1. Введение	353
12.2. Принятие решения о проведении санации	354
12.3. Виды обработок ран	360
12.4. Заключение	373
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	373
Список литературы	374
Глава 13. Раневые повязки (местное лечение ран)	376
13.1. Раневые повязки: исторический аспект . . .	376
13.2. Целеориентированное лечение ран	378
13.3. Характеристики идеальной раневой повязки	381
13.4. Виды раневых повязок	382
13.5. Противомикробные повязки	400
13.6. Заключение	417
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	417
Список литературы	419
ЧАСТЬ IV. Биофизические технологии	
Глава 14. Электростимуляция	425
14.1. Введение	425
14.2. Теоретические основы	428
14.3. Влияние на клеточном и тканевом уровнях	428
14.4. Показания	430
14.5. Меры предосторожности и противопоказания	430
14.6. Параметры и методика применения	431
14.7. Рекомендации по санитарно-противоэпидемическим мероприятиям	436
14.8. Заключение	436
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	437
Список литературы	437
Глава 15. Лечение ран отрицательным давлением	440
15.1. Введение	440
15.2. Теоретические основы	442
15.3. Эффекты вакуум-терапии на клеточном и тканевом уровнях	443
15.4. Показания	444
15.5. Меры предосторожности и противопоказания	449
15.6. Параметры и методики применения	450
15.7. Применение	455
15.8. Заключение	459
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	459
Список литературы	460
Глава 16. Ультразвуковые технологии	463
16.1. Введение	463
16.2. Теоретические основы	464
16.3. Влияние на клеточном и тканевом уровнях	465
16.4. Показания, меры предосторожности и противопоказания	469
16.5. Параметры и методики применения	471
16.6. Рекомендации по санитарно-противоэпидемическим мероприятиям	473
16.7. Заключение	476
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	476
Список литературы	476
Глава 17. Ирригационно-аспирационная обработка ран	478
17.1. Введение	478
17.2. Теоретические основы	478
17.3. Эффекты на клеточном и тканевом уровнях	481
17.4. Показания	481
17.5. Предосторожности	482
17.6. Параметры и способы применения	483
17.7. Применение	484
17.8. Заключение	487
Тестовые задания для самоконтроля знаний . . .	488
Список литературы	488
Глава 18. Гипербарическая оксигенотерапия	490
18.1. Введение	490
18.2. Лечение сжатым воздухом	490
18.3. Гипербарическая оксигенотерапия — развитие метода	491
18.4. Общие принципы гипербарической оксигенотерапии	492
18.5. Оборудование	493
18.6. Физические основы применения повышенного давления	495
18.7. Физиологические эффекты гипербарической оксигенации	496
18.8. Гипербарическая оксигенотерапия в клинической практике	498
18.9. Гипербарическая оксигенотерапия при отдельных типах ран	500
18.10. Побочные эффекты гипербарической оксигенотерапии	504

Течение раневого процесса при острых и хронических ранах

Тэмми Латрел

ЗАДАЧИ ГЛАВЫ

После прочтения данной главы читатель будет знать:

- как в норме протекает заживление острых ран;
- клетки, непосредственно участвующие в процессах заживления;
- химические медиаторы процессов заживления (в том числе клетки-продуценты, клетки-мишени и механизмы действия);
- основные ферменты, синтезируемые во время заживления ран (в том числе их клетки-продуценты и механизмы действия);
- различия между процессами заживления острых и хронических ран;
- влияние часто применяемых лекарственных средств (ЛС) на различные стадии заживления ран.

2.1. ВВЕДЕНИЕ

Основной недостаток учения о заживлении ран заключается в тенденции к чрезмерному упрощению анатомических и физиологических аспектов истинных изящных процессов репарации, обеспечивающих закрытие ран и восстановление утраченных функций.

В данной главе наглядно показано взаимодействие клеточных и молекулярных сигнальных систем, а также сосудистых реакций, которые происходят во время заживления ран. На иллюстрациях изображены клетки, участвующие в процессах репарации, а также их реакция на местные и системные стимулы. Такими стимулами могут быть цитокины, хемокины, pH среды и электрические токи [1, 2]. При наличии в ране патогенов (например, бактерий, грибов, вирусов или некротических масс) клетки, отвечающие за врожденный иммунитет, такие как макрофаги, нейтрофилы, естественные киллеры (НК-клетки) и гамма-дельта-Т-лимфоциты, мигрируют в очаг повреждения и пролиферируют [3]. Если организм уже встречался с данным патогеном, включаются механизмы приобретенного иммунитета (клональная экспансия В-лимфоцитов) [3–5]. В то же время продукты распада ткани удаляются из раны, а ее полость очищается и расширяется за счет действия протеаз и разрушения ВКМ, что позволяет:

- удалить остатки погибших клеток и патогенов из раны;
- освободить пространство для миграции и пролиферации клеток и дальнейшего заживления раны [2].

Работа сигнальных механизмов, которые участвуют в заживлении ран, а также обновлении и регенерации тканей, зависит от множества факторов, таких как концентрация и своевременность выделения химических медиаторов, доступность необходимых рецепторов на клетках-мишенях, скорость распада медиаторов и активность образующихся фрагментов, pH среды, наличие в ней ферментов (например, протеаз), а также ее гидрофобных или гидрофильных свойств. Своевременность и активность сигнальных каскадов в процессах заживления ран зависят от способа образования белкового матрикса (скаффолда) сигнальной системы (за счет активации гепарином или других механизмов), типа участвующих в его сборке волокон (фибрин или коллаген), формы клеток, молекул адгезии (интегрины) и накопления факторов роста. Все перечисленные выше условия способствуют повышению биодоступности факторов роста, цитокинов и хемокинов, следовательно, и заживлению ран.

Сосудистые изменения обусловлены активацией и миграцией эндотелиальных клеток, а также расширением капилляров в ответ на гипоксию ткани и повышение концентрации лактата [6–8]. Указанные реакции и ответственные за них клетки, функции клеток и межклеточные взаимодействия, а также сигнальные механизмы описаны в табл. 2.1. Фенотипические изменения определенных клеток играют важную роль в организации процессов заживления на всех этапах (см. далее). Среди таких клеток следует выделить тромбоциты, макрофаги и фибробласты. Наибольшие функциональные изменения претерпевают макрофаги, которые играют роль «дирижеров» данных процессов.

Основные фазы заживления ран и участвующие в них клетки представлены в табл. 2.2. В ней приведены фазы заживления в хронологическом порядке, а также ключевые клетки и сигнальные механизмы для каждой из фаз. Такой способ описания процессов позволяет увидеть общую картину пересекающихся и слаженно взаимодействующих механизмов, а не смесь из отдельно взятых и предельно упрощенных

Таблица 2.1. Клетки, играющие важную роль в процессах заживления ран

Эндотелиальные клетки. Описание		Комментарии
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Восстановление ВКМ	Пролиферация фибробластов	Кислотный фактор роста фибробластов (aFGF ¹)
Стимуляция ангиогенеза	- Участие в восстановлении сосудистой основы, в том числе в реабсорбции лишних капилляров. - Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF²) — мощный стимулятор ангиогенеза	- Основной фактор роста фибробластов (bFGF³). - Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — активация в присутствии оксида азота
Ангиогенез	Ангиогенез в дальнейшем стимулирует секреция тромбоцитарного фактора роста (PDGF ⁴) и активация соответствующих рецепторов (PDGFR) на клетках-мишенях. Такие рецепторы расположены на циркулирующих клетках-предшественниках — эндотелиальных и перицитах [9]	Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) — семейство факторов роста, содержащее пять элементов [10]
Привлечение тромбоцитов	Хемоаттракция тромбоцитов к месту повреждения	PDGF
Повышение проницаемости сосудов	↑ проницаемости сосудов в ответ на повреждение позволяет другим важным клеткам (нейтрофилам, макрофагам) достигнуть интерстициального пространства	VEGF
Повышение подвижности и пролиферативной активности других клеток	Стимуляция пролиферации и подвижности множества клеток. Регенерация эпидермиса и других мезенхимальных клеток	Трансформирующий фактор роста альфа (TGF-α ⁵)
Стимуляция ангиогенеза	Участие в восстановлении сосудистой основы, в том числе в реабсорбции лишних капилляров	- bFGF. - VEGF. - Фактор некроза опухоли (TNF-α⁶)
Образование грануляционной ткани во время пролиферации	Увеличение количества грануляционной ткани в полости раны	Инсулиноподобный фактор роста (IGF ⁷)
Окончательная эпителизация	Восстановление эпителиального барьера	IGF
Фибробласты. Описание		Комментарии
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Провоспалительное	Стимуляция развития нейтрофилов	Интерлейкин-1 (IL-1) — усиливает воспалительный ответ, стимулируя синтез себя самого (IL-1) и интерлейкина-6 (IL-6)
Направленная миграция	Ответ на aFGF и bFGF	
Одновременно сборщики и компоненты грануляционной ткани	- Синтез эластина и гликозаминогликанов. - Находящиеся на поверхности клетки адгезивные гликопротеины прикрепляют фибробласты к другим клеткам и белкам ВКМ	Фактор роста соединительной ткани (CTGF) [11, 12]
Фенотипические изменения	Во время поздней стадии пролиферации фибробласты превращаются в миофибробласты для облегчения сближения краев раны [13–15]	Дифференцировку инициирует трансформирующий фактор роста бета (TGF-β)
Синтез коллагена	Образование коллагенового матрикса	Синтез фибрина и фибронектина
Привлечение других ключевых клеток	- Эндотелиальные клетки. - Кератиноциты [16]	In vitro активированные макрофаги индуцируют фактор роста кератиноцитов (KGF ⁸)
Эпителизация	Регуляция эпителизации и обеспечение миграции клеток	Фактор роста кератиноцитов 2 (KGF-2)
Дифференцировка в миофибробласты	Подвижность и пролиферативная активность клеток эпидермиса для восстановления полноценной кожи	KGF
Стягивание рубца	Миофибробласты стягивают новообразованные грануляции/рубцовую ткань	Актин
Образование грануляционной ткани и ремоделирование	- Ремоделирование ВКМ. - Ингибирование матриксных металлопротеиназ в ткани	- Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1). - TGF-β

¹ aFGF — acidic Fibroblast Growth Factor. — Примеч. ред.² VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor. — Примеч. ред.³ bFGF — basic Fibroblast Growth Factor. — Примеч. ред.⁴ PDGF — Platelet-Derived Growth Factor. — Примеч. ред.⁵ TGF — Transforming Growth Factor. — Примеч. ред.⁶ TNF — Tumor Necrosis Factor. — Примеч. ред.⁷ IGF — Insulin-like Growth Factor. — Примеч. ред.⁸ KGF — Keratinocyte Growth Factor. — Примеч. ред.

Продолжение табл. 2.1

Кератиноциты		Комментарии
Описание: базальные клетки = базальные кератиноциты		
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Продолжительность жизни		
Появление в месте повреждения спустя несколько часов	Миграция через раневую поверхность в пространство между дермой дна раны и фибриновым сгустком	Облегчается за счет специфических протеаз (например, коллагеназы эпидермальных клеток, разрушающей ВКМ) [17–19]
Повышение привлечения кератиноцитов	Стимуляция кератиноцитов и их пролиферации в очаге поражения	IL-6
Синтез витамина D ₃	Ключевое звено в синтезе противомикробных пептидов	Единственный вид клеток в организме, которые способны производить обе реакции гидроксилирования, необходимые для активации D ₃
Образование волосяных фолликулов <i>de novo</i>	Могут участвовать в образовании волосяных фолликулов	Продолжающаяся пролиферация кератиноцитов в участках скопления стволовых клеток эпидермиса
Привлечение макрофагов	Миграция к макрофагам и взаимодействие с ними	Цитокины, хемокины, интерлейкины, факторы роста [20, 21]
Миграция и пролиферация	Взаимодействие с макрофагами	Активация рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) на кератиноцитах Продуцируемый макрофагами эпидермальный фактор роста (EGF ⁹)
Неоангиогенез		Синтез фактора роста эндотелия сосудов: ↑ VEGF опосредованно вызывает выделение макрофагами TNF-α и TGF-β [22]
Макрофаги		Комментарии
Описание: • мононуклеарные фагоциты; • непрерывно созревают из моноцитов [5, 23]		
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Ранний иммунный ответ	Активируется при репликации бактерий Связывание бактериальных компонентов мембранными белками, например толл-подобным рецептором 4 (TLR4, CD284), и высвобождение провоспалительных цитокинов [24]	Высвобождение IL-1β, IL-6, TNF-α [17]
Фагоцитоз	• Связывание бактериальных компонентов. • Связывание иммуноглобулинов [24]	Наличие патогенов, апоптозирующих клеток (в том числе нейтрофилов) [4]
Очищение полости раны	• Удаление поврежденных сосудов, умерших клеток и ВКМ. • Провоспалительный эффект	• Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). • Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). • Выделяемые макрофагами ферменты, в том числе коллагеназа и эластаза
Привлечение других клеток	Необходимо для появления ангиобластов, кератиноцитов, эндотелиальных клеток и фибробластов в ране	Цитокины, хемокины, фибронектин, IL-1, интерферон-γ (INF-γ), TNF-α и факторы роста, в том числе PDGF, TGF-β, EGF и IGF [16]
Воспаление	• Основную роль играют активированные макрофаги. • Стимуляция транскрипции матричных металлопротеиназ и синтеза оксида азота (NO). • TNF-α индуцирует транскрипцию матричных металлопротеиназ и стимулирует синтез NO. • В норме воспаление способствует закрытию раны, но также фиброзу и формированию рубца [5]	• IL-1β. • IL-6. • TNF-α [17]
Пластичность клеток	Смена субпопуляций с различными функциями в зависимости от поступающих стимулов [25]	Бактерии, чувство кворума, среда в ране [25]

⁹ EGF — Epidermal Growth Factor. — Примеч. ред.

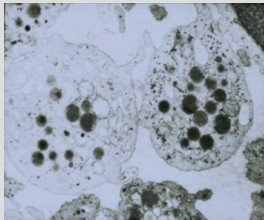
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Координация неопангиогенеза	Образование новых сосудов в полости раны и прилежащих тканях	Стимуляция синтеза VEGF кератиноцитами [22]
Стимуляция образования и упорядочивания матрикса	Первоначально в ране откладывается коллаген III типа; однако макрофаги становятся ключевым звеном во всех следующих событиях. - Выделение ферментов коллагеназы и эластазы, расщепляющих ВКМ. - Выделение провоспалительных цитокинов: TNF-α, IL-1 и INF-γ. - Синтез факторов роста TGF-β, EGF, PDGF. - Продукция простагландина E2 (PgE2)	- Факторы роста. - TGF-β1 и TGF-β2 обладают провоспалительным действием, а TGF-β3 способствует заживлению ран без рубцов [26]
Ремоделирование	- Эпителизация начинается с первого дня! - Активированные макрофаги стимулируют миграцию ключевых клеток (кератиноцитов, эндотелиоцитов и эпителиоцитов) за счет выделения протеаз, избирательно расщепляющих ВКМ [27]	- Секреция коллагеназ. - Секреция литических ферментов TGF-β
Тромбоциты		Комментарии
Описание: - безъядерные фрагменты клеток; - синтез контролируют IL-3, 6 и 11, а также тромбопоэтин; - циркулируют в неактивной форме; - после стимуляции претерпевают значительные изменения формы, а на их поверхности появляются рецепторы факторов свертывания, что позволяет тромбоцитам связываться друг с другом и с субэндотелием		
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Немедленное поступление в очаг поражения	Выделение протромбина и тромбина для связывания циркулирующего свободного фибрина (образующегося в печени)	- Изменение формы тромбоцитов. - Изменения клеточных рецепторов — на поверхности тромбоцитов появляются рецепторы к фибрину и факторам свертывания, в частности к фактору фон Виллебранда (фактор VIII)
Поступление в очаг поражения через несколько часов	Миграция через раневую поверхность в пространство между дермой и фибриновым сгустком	Стимулируется выделением специфических протеаз (например, коллагеназы, которая выделяется эпидермальными клетками и разрушает ВКМ) [17–19]
Стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, макрофагов и фибробластов	Привлечение макрофагов в очаг повреждения для сдерживания и удаления патогенов	PDGF Трансформирующие факторы роста (TGF-β1 и TGF-β2, выделяемые тромбоцитами)
Задержка формирования сосудов до момента стабилизации тромба и очищения полости раны	Ингибирование ангиогенеза	Эндостатин [28]
Пролиферация	Синтез и ремоделирование ВКМ	Трансформирующие факторы роста (TGF-β1 и TGF-β2, выделяемые тромбоцитами)
Повышение подвижности эпидермальных клеток	Важно в фазы неопангиогенеза и пролиферации для восстановления эпидермального барьера	Трансформирующие факторы роста (TGF-β1 и TGF-β2, выделяемые тромбоцитами)
Значимый источник факторов роста	- PDGF. - TGF-β1 и TGF-β2. - KGF. - EGF. - IGF	
Полиморфно-ядерные нейтрофилы		Комментарии
Описание: нейтрофилы — специализирующиеся на фагоцитозе клетки, роль которых недооценена [4]		
Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Короткая продолжительность жизни	Живут менее 24 ч [4, 31]	Мигрируют в интерстициальное пространство из капилляров под действием хемокинов [29]

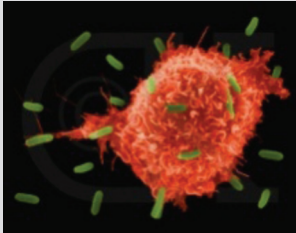
Окончание табл. 2.1

Основное действие	Результат	Механизм/сигнал
Направленная миграция	• Ответ на инфицирование. • ↑ адгезивных свойств. • ↑ подвижности. • ↑ хемотаксиса	• ↑ проницаемости капилляров. • Местное выделение простагландинов. • Наличие хемоаттрактантов (комплемент, IL-1, TNF-α, TGF-β, тромбоциты) [30–34]
Привлечение первых иммунокомпетентных клеток в фибриновый сгусток	Миграция в свежую рану и апоптоз через небольшой промежуток времени	Выделение цитокинов [35, 36]
Фагоцитоз	• Образование свободных радикалов. • Удаление некротических масс, бактерий, инородных тел	• Выделение радикалов кислорода, в том числе H_2O_2, O_2^-, OH^-. • Супероксидаза, никотинамидадениндинуклеотид (NADH) [29, 37–43]. • NO
Захват	• Захват бактерий для фагоцитирования макрофагами. • Нейтрофильные внеклеточные ловушки из ДНК содержат деконденсированный хроматин, связанные гистоны, белки азурофильных гранул и цитозоля [44, 45]	ДНК-содержащие нейтрофильные внеклеточные ловушки [45]
Лизис патогенов	Главный источник протеаз	Выделение протеаз
• Привлечение других ключевых фагоцитов. • Разрешение воспаления	• Привлечение и активная стимуляция макрофагов [46]. • Фактически последняя стадия дифференцировки нейтрофилов — индуцированный апоптоз, распознаваемый фагоцитами/макрофагами, что облегчает удаление патогенов, а также стимулирует активацию эндотелия, прогрессирование воспаления и в итоге его разрешение [47–50]	• Апоптоз (запрограммированная гибель клетки) нейтрофилов [49–51]. • TNF-α (кахектин)

Краткое описание основных клеток, принимающих участие в каскадах клеточных и неклеточных процессов заживления ран, их функций, механизмов действия и сигнальных систем.

Таблица 2.2. Фазы заживления ран

Клиническая картина	Норма	Основной тип клеток/ткани
Гемостаз (<1 ч) 	• Клеточная активность. • Тромбообразование: ◇ остановка кровотечения; ◇ ограничение патогенов; ◇ начало привлечения фагоцитов	Тромбоцит 
Сосудистые события	• Транзиторное сужение артериол. • Транспорт фибрина из печени. • ↑ проницаемости сосудов после остановки кровотечения для обеспечения проникновения других ключевых клеток (в том числе нейтрофилов и макрофагов) в интерстициальное пространство	
Клеточные события	• Приток нейтрофилов. • Агрегация тромбоцитов с коллагеном. • Выделение тромбоцитарных α-гранул и плотных телец	
Клеточные сигналы	• Каскад свертывания крови: адгезивный фактор фон Виллебранда (гликопротеин) связывает фактор VIII, который инициирует формирование тромба за счет конверсии протромбина в тромбин. • Выделение из тромбоцитов TGF-β1 и TGF-β2, которые стимулируют хемотаксис фибробластов и макрофагов. • ↑ выделения IL-1 антигенпредставляющими клетками, необходимыми для идентификации патогена. Повышенное выделение IL-1 антигенпредставляющими клетками (дендритными, макрофагами) и моноцитами стимулирует выделение IL-8 теми же клетками (аутокринно). Химический медиатор IL-8 привлекает нейтрофилы, а также способствует увеличению числа факторов адгезии на эндотелии	

Клиническая картина	Норма	Основной тип клеток/ткани
Клинические проявления 	• Образование тромба. • Остановка кровотечения. • Формирование фибриновой корочки. • Воспалительная реакция и отек вокруг раны	
Воспаление (от 1 ч до 4 дней) 	• Реактивный хемотаксис/поглощение: ✧ остановка повреждения; ✧ вовлечение в процесс иммунной системы; ✧ ↑ кровотока в очаге поражения; ✧ инициирование процессов заживления	Макрофаг (активированный) 
Сосудистые события	• Вазодилатация. • ↑ проницаемости. • Стаз	
Клеточные события	• Миграция и накопление лейкоцитов, полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов. • ↑ проницаемости ткани. • ↑ числа нейтрофилов. • ↑ числа макрофагов	
Клеточные сигналы	• Высвобождение α-гранул тромбоцитов, содержащих PDGF, TGF-β, IGF-1, фибронектин, фибриноген, тромбоспондин, фактор фон Виллебранда. • Высвобождение плотных телец тромбоцитов, содержащих вазоактивные амины, серотонин. • IL-1 (продуцируют макрофаги). • Активация В-лимфоцитов (приобретенный иммунитет/клетки памяти): ✧ ↑ клональной экспансии, свойственной В-лимфоцитам; ✧ ↑ перемещения клеток из кровотока в ткани; ✧ ↑ экспрессии молекул адгезии на эндотелии, что позволяет нейтрофилам прикрепляться к нему около места повреждения; ✧ ↑ температуры тела за счет действия на гипоталамус — «эндогенный пироген». • Стимуляция продукции INF-γ (вырабатывают Т-хелперы 1/нейтрофилы врожденной иммунной системы): ✧ ↑ «агрессивности» макрофагов с усилением фагоцитоза; ✧ ↑ идентификации/презентации антигенов антигенпредставляющими клетками; ✧ ↑ фагоцитарной активности макрофагов; ✧ ингибирование фибробластов и синтеза ВКМ	Макрофаг (активированный)
Клинические проявления	• Покраснение, эритема (<i>rubor</i>). • Припухлость, отек (<i>tumor</i>). • Повышение местной температуры и температуры тела (<i>calor</i>). • Боль (<i>dolor</i>)	
Пролиферация (4–12 дней). Внеклеточный матрикс 	Завершено восстановление на 80% ламинина. • Анатомический покров. • Внеклеточный матрикс. • Эндотелий. • Создание нового эпителиального барьера. • Основной белок базальной пластинки (один из слоев базальной мембраны). • Семейство гликопротеинов, неотъемлемая часть белкового матрикса — скаффолда. • Образует бесформенные сети с коллагеном IV типа, энтактином, фибронектином, перлеканом. • Связывается с клеточными мембранами, способствует дифференцировке и прикреплению клеток. • Специфическая пептидная последовательность стимулирует адгезию эндотелиальных клеток [52]	• Внеклеточный матрикс. • Превращение фибробластов в миофибробласты. • Эпителиальные клетки. • Макрофаги с противовоспалительными свойствами (M2)
Сосудистые события	• Пролиферация новых мелких кровеносных сосудов. • Пролиферация новообразованного ВКМ и клеток эпидермиса	

Клиническая картина	Норма	Основной тип клеток/ткани
Клеточные события	• ↑ митотической активности клеток (деление клеток) в базальном слое эпителия. • Проплиферация фибробластов и эндотелия сосудов. • Синтез протеогликанов, коллагена и в итоге ВКМ (фибронектин и ламинин)	
Клеточные сигналы	• VEGF стимулирует ангиогенез (в основном через рецепторы VEGFR-2). • Проплиферация и подвижность эндотелиальных клеток. • Кислотный и основной факторы роста фибробластов (aFGF/bFGF) стимулируют пролиферацию фибробластов, а также васкуляризацию раны и ангиогенез. • Клетки-предшественницы эндотелиоцитов. • Факторы TGF-β1 и TGF-β2 (из тромбоцитов) необходимы для синтеза и ремоделирования ВКМ, а также играют важную роль в неоангиогенезе и повышении подвижности клеток эпидермиса, что способствует восстановлению эпидермального барьера IL-10 (продуцируют макрофаги и кератиноциты): • ↓ синтеза IL-6 (провоспалительный цитокин); • ↓ миграции нейтрофилов/лейкоцитов; • ↓ продукции цитокинов макрофагами; • подавление нейтрофилов (Т-хелперы 1, клетки врожденного иммунитета); • подавление структур главного комплекса гистосовместимости (МНС¹ II) на антигенпредставляющих клетках (патоген уже удален, поэтому необходимость стимуляции клеток врожденного и приобретенного иммунитета отсутствует). • TNF-α (из нейтрофилов)	
Клинические проявления	• Формирование грануляционной ткани. • Прозрачная серебристая поверхность раны (новый эпителий)	• Фибробласты — миофибробласты. • Макрофаги с противовоспалительными свойствами
Созревание и ремоделирование 	• Стягивание. • Фибробласты дифференцируются в миофибробласты. • Миграция меланоцитов и функциональное ремоделирование/образование рубца: ✧ функции ткани; ✧ терморегуляция; ✧ объем движений; ✧ предотвращение рецидива	
Сосудистые события	• Удаление/реабсорбция лишних капилляров	
Клеточные события	• Макрофаги секретируют коллагеназу и литические ферменты. • Фибробласты секретируют тканевые ингибиторы металлопротеиназ для подавления активности матриксных металлопротеиназ — ферментов, разрушающих ВКМ. • ↑ предела прочности на растяжение/фиброз. • Коллаген III типа замещается коллагеном I типа, обеспечивающим большую прочность	
Клеточные сигналы	• Тканевые ингибиторы металлопротеиназ подавляют активность матриксных металлопротеиназ, что облегчает ремоделирование. • TGF-β1 и TGF-β2 (выделяемые тромбоцитами): ✧ ↑ синтеза фибробластов; ✧ синтез и ремоделирование ВКМ	
Клинические проявления	Побledнение раны	

Выделяют следующие фазы заживления ран:

- гемостаз;
- воспаление;
- пролиферация;
- созревание;
- ремоделирование.

Для каждой фазы приведены основные клетки, участвующие в межклеточных взаимодействиях, деятельности сигнальных систем или образовании ткани. Для каждой фазы описаны сосудистые и клеточные события, клеточные сигналы и клинические проявления.

¹ МНС — Major Histocompatibility Complex. — Примеч. ред.

описаний клеточных функций. Процессы заживления ран чрезвычайно сложны и при этом изящны, так как они запускаются множеством различных способов, а за счет паракринной, аутокринной и юкстакринной регуляции восстанавливают поврежденные ткани наиболее целесообразным путем, используя находящиеся в их распоряжении средства.

Уровень активности клеток зависит от различных факторов. Четыре общепризнанных уровня активности и связанное с ними воздействие клеток на окружающую среду приведены на рис. 2.1.

Стареющие клетки (т.е. устойчивые к апоптозу, или запрограммированной гибели) нарушают нормальную дифференцировку тканей, истощают метаболические ресурсы и выделяют продукты обмена, отрицательно влияющие на среду в ране. Клетки в исходном, или спокойном, состоянии проявляют нормальную митотическую и метаболическую активность, активно реагируют на изменения в окружающих тканях и не оказывают на них негативного воздействия. Активированные клетки проявляют повышенную метаболическую активность, а в ответ

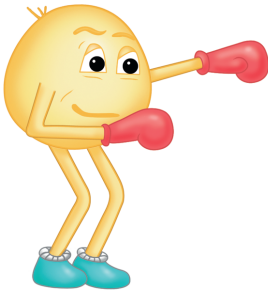
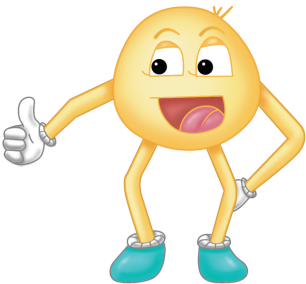
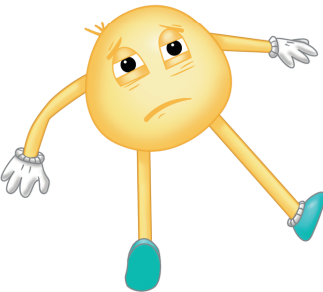
Рисунок	Числовой код	Уровень клеточной активности	Ключевые события или состояния
	2	Неконтролируемая	Состояние • Не ингибируются • Не координированы с работой других клеток в ране Результат • Образование чрезмерного количества продуктов обмена • Замедленное выполнение последовательных этапов репарации • Увеличение количества некротических масс ✦ Образующиеся некротические массы должны удаляться макрофагами и нейтрофилами. В сравнении с апоптозом, или запрограммированной гибели клеток, при котором некротические массы не образуются ✦ Некротические массы служат источником питания для бактерий
	1	Активированная	Состояние • Должный ответ, скоординированный с работой других клеток • В ответ на повреждение или патогены (бактерии, грибки, вирусы, микроорганизмы) Результат • Увеличение обмена веществ в клетке • Запуск каскада репаративных процессов • Снижение количества некротических масс
		Исходное состояние	Состояние • Осуществляет надзор. Расположение и состояние позволяют среагировать на повреждение или патоген Результат • Активное наблюдение за окружающей средой и состоянием соседних клеток • Митотическая активность в норме
	-1	Стареющая	Состояние • Маловосприимчива • Не отвечает на раздражение адекватным ответом • Появляются в долго не заживающих или хронических ранах Результат • Повреждение рецепторов на поверхности клетки, секреторной функции и экспрессии генов • Истощение метаболических ресурсов: стареющие клетки потребляют энергию, но не приносят пользы • Устойчива к апоптозу

Рис. 2.1. Уровни клеточной активности. На рисунке изображены различные уровни клеточной активности и соответствующие им особенности жизнедеятельности клетки. Схематичные изображения различных состояний клеток используют далее в главе для того, чтобы обозначить, соответствует ли уровень клеточной активности ситуации, а также указать возможные варианты развития событий