

# **РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС: нанобиотехнологии оптимизации**



**Санкт-Петербург  
СпецЛит**

Коллектив авторов

**Раневой процесс:  
нанобиотехнологии оптимизации**

«СпецЛит»

2011

УДК 611.018

### **Коллектив авторов**

Раневой процесс: нанобиотехнологии оптимизации / Коллектив авторов — «СпецЛит», 2011

ISBN 978-5-299-00509-7

На основе данных мировой литературы, результатов собственных клинических и экспериментальных исследований в настоящем издании изложены современные представления о патогенезе и основных направлениях лечения локального раневого процесса при тяжелой механической травме мирного времени и огнестрельных ранениях. Важными разделами книги явились анализ возможности и обоснование новых подходов к лечебной коррекции основных звеньев патогенеза раневого процесса с использованием нанобиотехнологий. Авторами представлены результаты исследования биологической активности различных кластеров фуллерена C<sub>60</sub>, антибактериальной активности неоргано-органических нанобиокомпозигов, содержащих металлы — серебро, золото, платину, железо, стабилизированных арабиногалактаном, и других наноантисептиков. Показана высокая активность в биологических средах и при раневом процессе новых биоактивных наноструктурных сорбирующих раневых покрытий, предупреждающих осложненное течение раневого процесса и сокращающих сроки заживления ран. Издание предназначено для специалистов хирургического профиля, специалистов, работающих в области нормальной и патологической физиологии, преподавателей и студентов медицинских и биологических вузов, а также специалистов технического профиля, интересующихся проблемой нанобиотехнологий.

УДК 611.018

ISBN 978-5-299-00509-7

© Коллектив авторов, 2011

© СпецЛит, 2011

# Содержание

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ                                                  | 6  |
| ПРЕДИСЛОВИЕ                                                          | 8  |
| ЧАСТЬ I. РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС                                             | 10 |
| Глава 1                                                              | 10 |
| Глава 2                                                              | 19 |
| 2.1. Микроциркуляторные нарушения в окружности<br>огнестрельной раны | 19 |
| Конец ознакомительного фрагмента.                                    | 21 |

# **Раневой процесс: нанобиотехнологии оптимизации**

## **УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ**

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АМФ – альвеолярные макрофаги  
АО – антиоксидант  
АОЖ – антиоксидант липидной природы  
АОС – антиоксидантная система  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АФК – активные формы кислорода  
ГБО – гипербарическая оксигенация  
ГГТП – гамма-глутаматтранспептидаза  
ГМК – гигантская многоядерная клетка  
ГП – гипероксическая проба  
ДК – диеновые конъюгаты  
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание  
ДФПГ – 1,1-дифенил-2-пикрилгидразил  
ИЛ – интерлейкин  
Кон А – конканавалин А  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ЛКТ – лизосомально-катионный тест  
ЛОК – локальный объемный кровоток  
МК-А – модифицированный катапол с акриловой кислотой  
МК-М – модифицированный катапол с метакриловой кислотой  
НАДН – никотинамидадениндинуклеотид  
НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат  
НГП – нано-гель-пленка  
НСТ-тест – тест нитросинего тетразолия  
НЧС – наночастицы серебра  
ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма  
оФП – окисленные флавопротеиды  
ПВП – N-поливинилпирролидон  
ПВС – поливиниловый спирт  
ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза  
ПМС – полиметилсилоксан  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПР – губчатое покрытие для лечения ран  
ПХО – первичная хирургическая обработка  
РП – редокс-потенциал  
РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов  
СВА – супервлагоабсорбент  
СОД – супероксиддисмутаза  
ТБК – тиобарбитуровая кислота  
ФГА – фитогемагглютинин  
ФП – фагоцитарный показатель

ФРП – губчатое фуллеренсодержащее раневое покрытие  
ФЧ – фагоцитарное число  
ХЛ<sub>сп</sub> – спонтанная (базальная) хемилюминесценция  
ХЛ<sub>стим</sub> – стимулированная хемилюминесценция  
ЦАХ – целлюлоза *Acetobacter xylinum*  
ЦНС – центральная нервная система  
ЦХО – цитохромоксидаза  
ШУ – шунгитовый углерод  
C<sub>60</sub>/Краун-эфир – кластер фуллерена C<sub>60</sub> с 15-Краун-5-эфиром  
АТСС – American Type Cultures Collection  
C<sub>60</sub>/ПВП – кластер фуллерена C<sub>60</sub> с N-поливинилпирролидоном C<sub>60</sub>/Tween 80 – кластер фуллерена C<sub>60</sub> с полисорбатом 80 (Твин 80)  
20-НЕТЕ – 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Сущность раневого или воспалительного процесса, понятий теоретически и практически почти идентичных, в разной степени известна любому патофизиологу и клиницисту. В то же время в названии книги использован не вошедший еще в повседневное употребление термин «нанобиотехнологии». Поэтому для устранения возможных сомнений начнем с определения этого термина.

Нанотехнология сформировалась как междисциплинарное направление на стыке физики, химии, материаловедения, биологии и электроники. В центре внимания данного направления находятся объекты, размер которых составляет примерно 0,1 – 100 нм (1 нм =  $10^{-9}$  м). Слово «нано» (*nanos* – греч.) в переводе означает «карлик». К нанообъектам относятся индивидуальные частицы, пленки, стержни, трубки, сферы, капсулы, а также наноструктурные и нанопористые материалы вместе с нанокompонентами и наноустройствами. Термин «нанотехнология» впервые использован японским ученым N. Taniguchi в 1974 г. В американской литературе понятие «нанотехнология» трактуется как умение создавать и использовать материалы, устройства и системы, структурные элементы, которые имеют наноразмеры. Одной из приоритетных задач научных исследований в области нанотехнологий является разработка материалов и веществ с заданным высоким уровнем физических, химических, биологических и других свойств. Конечный объект нанотехнологии не одна наночастица, а их совокупность, макроскопическое тело, состоящее из наночастиц, так называемые нанокompозиты.

Под нанобиотехнологиями понимается слияние молекулярной биологии с инженерией, результатом которого является разработка полифункциональных устройств для биологического и химического анализа, отличающихся высокой чувствительностью и специфичностью, а также высокой скоростью действия.

В настоящее время в результате большого объема исследовательских работ, проведенных зарубежными и отечественными учеными, созданы реальные предпосылки для внедрения нанобиотехнологий в диагностику и интенсивную терапию ряда заболеваний, в контроль над состоянием биологических систем при различных видах патологии, что можно рассматривать как появление нового клинического направления – наномедицины. При этом, несмотря на огромное количество публикаций, в том числе противоречивых, говорить о развитии и внедрении нанобиотехнологий в практическую медицину пока еще преждевременно. По мнению многих исследователей, нанобиотехнологии на сегодняшний день находятся в медленной эволюционной фазе.

В нашей работе в качестве модели для исследования биологической активности нанобиокompозитов был выбран наиболее доступный для воспроизведения в эксперименте типовой патологический раневой (воспалительный) процесс, развивающийся при многих хирургических заболеваниях, при тяжелой термической и механической травме, в том числе при огнестрельных ранениях. Лечение ран остается одной из наиболее актуальных проблем военной, гнойной хирургии и комбустиологии. Общее число пострадавших и больных с гнойно-деструктивными процессами мягких тканей и их осложнениями от общего числа больных хирургического профиля составляет 30 – 35 %. Наиболее часто такие процессы наблюдаются при механической травме и, в частности, при огнестрельных ранениях, вызванных снарядами с высокой кинетической энергией, а также при термической и электротравме. Данные виды патологии отличаются длительными сроками заживления ран, высокой частотой неблагоприятных исходов в виде генерализации патологического процесса, инвалидизации, стойкого ограничения трудоспособности. Особое внимание обращает на себя постоянно наблюдающийся рост антибиотикорезистентности микроорганизмов и увеличение частоты гнойно-септических осложнений раневого процесса. При этом ассортимент и доступность отечествен-



ных перевязочных средств, многокомпонентно воздействующих на раневой процесс, остаются недостаточными. Для раневого (воспалительного) процесса характерна стадийность течения, когда в ранние сроки после первичного повреждения в тканях развиваются окислительный стресс, метаболический взрыв («пожар обмена») и интенсивная экссудация, вызывающие вторичное (часто по объему превышающее первичное) повреждение тканей, серьезные инфекционные и другие осложнения.

С целью подавления отмеченных сдвигов и воздействия на основные звенья патогенеза раневого процесса было решено исследовать биологическую активность различных комплексов (кластеров) фуллерена  $C_{60}$  ( $C_{60}$ /ПВП,  $C_{60}$ /Tween 80,  $C_{60}$ /Краун-эфир,  $C_{60}$ /липоидол). Термин «кластер» рассматривается как химическое соединение (группа атомов), промежуточное между молекулой и твердым телом. Из опубликованных работ известно, что фуллерены перспективны как вещества, оказывающие влияние на окислительно-восстановительные процессы. Опубликованные данные о мембранотропной, цитопротективной, антиоксидантной, иммуностропной, фотодинамической активности фуллерена  $C_{60}$  и отсутствии у него гепатотоксических и цитотоксических эффектов дали нам основание предполагать возможность оптимизации раневого процесса при местном применении данного нанобиокомпозиата и его стимулирующего действия на регенерацию тканей.

С учетом непрерывно нарастающей устойчивости раневой микрофлоры даже к III и IV поколению современных антибиотиков важным направлением наших исследований оказалась разработка и изучение эффективности новых наноантисептиков, высокоактивных в отношении первичной («уличной») и госпитальной микрофлоры.

Следующим направлением нашей работы была разработка новых наноструктурных сорбентов, высокоактивных в биологических средах (раневого, плеврального и абдоминального экссудаты, нативная кровь, плазма крови и др.), и создание на их основе раневых покрытий с адсорбированными препаратами, разносторонне воздействующими на раневой процесс.

Мы надеемся, что результаты исследований, представленные в книге, окажутся полезными для более интенсивного и перспективного внедрения нанобиотехнологий в клиническую практику.

В заключение необходимо заметить, что данная работа, которую ни в коем случае нельзя считать завершенной, не могла быть осуществлена без огромных усилий многих специалистов разного профиля, без непосредственного творческого участия, доброжелательной методической помощи, полезных советов и высококвалифицированных консультаций многих специалистов – представителей смежных и несмежных наук. Среди них с глубокой благодарностью, прежде всего, необходимо отметить доктора биологических наук, профессора Л. Б. Пиотровского (Институт экспериментальной медицины РАМН), доктора биологических наук В. В. Егорову (Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН), доктора медицинских наук, профессора В. Н. Цыгана (Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова). Особую благодарность и признательность мы выражаем В. И. Герасимову (ООО «Научно-производственная фирма „Энергосберегающие технологии и углеродные материалы“», Санкт-Петербург) за безвозмездное обеспечение нашей исследовательской работы водорастворимыми формами фуллерена  $C_{60}$ .

Как заметил один из моих незабываемых учителей академик РАН Александр Михайлович Уголев, «когда врач начинает лечение больных, он независимо от его узких интересов становится биотехнологом; при этом биотехнологический подход очень труден, так как он требует использования языка и методов различных наук».

Мы приносим свои извинения за возможные ошибки, допущенные на этом пути, и готовы принять все полезные замечания читателей.

*Профессор В. А. Попов*

# ЧАСТЬ I. РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС

## Глава 1

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Раневой процесс – это сложный комплекс биологических реакций в ответ на повреждение органов и тканей. В ходе него развиваются деструктивные и восстановительные изменения в тканях, образующих рану, и тканях, примыкающих к ней (соединительной, эпителиальной, нервной, мышечной). При этом важнейшая роль принадлежит клеткам крови и нарушениям микрокровообращения. В общей динамике раневого процесса четко прослеживается три основных периода:

1-й период – сосудистых изменений, расплавления некротических масс и очищения от них раневого дефекта через воспаление;

2-й период – пролиферации соединительнотканых элементов и формирования грануляционной ткани, восполняющей рану;

3-й период – фиброзирования грануляционной ткани с образованием рубца и его эпителизацией.

В данном обзоре изложены современные представления о патогенезе воспаления как наиболее важном компоненте раневого процесса, об особенностях локального раневого процесса при таком тяжелом виде повреждения, как огнестрельные ранения, и основные направления патогенетически обоснованного местного лечения ран.

Воспаление – один из самых распространенных патологических процессов наряду с гипоксией и стрессом. Не вызывает сомнения защитная роль воспаления: без него оставались бы не распознанными опасные местные процессы, возникала бы генерализация инфекции, травмы заканчивались шоком, а тканевые дефекты не восстанавливались.

Любой повреждающий агент, который по силе и длительности превосходит адаптационные возможности ткани, может вызвать воспаление (например, длительная экспозиция в кипятке вызывает глубокий ожог, особенно у детей и лиц старческого возраста).

Проблема воспаления исключительно актуальна еще и потому, что свойственные ему закономерности сопровождают раневой процесс, особенно при тяжелой механической травме, наблюдающейся при автокатастрофах, на производстве, при стихийных бедствиях, при огнестрельных пулевых и минно-взрывных ранениях. Ведущим моментом, определяющим степень разрушения тканей, является количество переданной телу кинетической энергии, которое, прежде всего, зависит от скорости ранящего снаряда:

$$E = \frac{mv^2}{2}.$$

Наиболее разрушительное действие происходит, когда скорость снаряда превышает 600 м/с, а данный показатель у отечественного АК-74, у винтовок США, ФРГ, Бельгии и Италии превышает 1000 м/с. Переход энергии снаряда в среду, характерную для человеческого тела, представляет собой гидродинамический процесс. Встреча ранящего снаряда с тканями – это не только «удар извне», но больше «удар изнутри». Внутритканевой или внутритростной взрыв, феномен бокового удара – важнейшая отличительная особенность огнестрельных ране-

ний, определяющая обширность повреждения тканей не только по ходу раневого канала, но и далеко за его пределами. В связи с этим особенностью огнестрельных ран покровных тканей человека является их глубина и сложность рельефа.

В патофизиологии воспаления все повреждающие (флогогенные) факторы принято делить на внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные).

*Экзогенные факторы:*

1. Некробиотические изменения тканей и клеток под влиянием физико-химических факторов – механических и термических воздействий, лучевой энергии (рентгеновские, радиоактивные, ультрафиолетовые лучи).

2. Инвазия чужеродных микроорганизмов или антигенов, иммуногенов во внутреннюю среду. Развитие воспалительного процесса может быть следствием инфицирования организма не только патогенной микрофлорой, но и вирусами, простейшими, а также возникать на фоне активации условно патогенной микрофлоры при снижении специфических иммунологических механизмов защиты и резистентности организма. В развитии острого и хронического воспалительного процесса большую роль играет группа неклостридиальных анаэробных бактерий, которые не образуют спор и являются представителями нормальной аутофлоры человека. Частота выявления анаэробов при острых гнойных заболеваниях колеблется от 40 до 95 % в зависимости от локализации и характера патологического процесса. Существенная роль в этиологии хирургических инфекций отводится облигатным неспорообразующим анаэробным бактериям. В ряде случаев этиологическими факторами инфекционного воспалительного процесса могут быть возбудители, вызывающие развитие особых видов раневой инфекции – клостридиальной (газовая гангрена), неклостридиальной анаэробной и гнилостной инфекции, сибирской язвы, столбняка, рожистого воспаления, актиномикоза, дифтерии, туберкулеза, сифилиса. Указанные возбудители резко изменяют течение воспалительного (раневого) процесса, придают специфику местным и общим проявлениям воспаления.

*Эндогенные факторы:*

1. Малигнизация собственных клеток организма и реакция на опухоль.

2. Потеря иммунологической толерантности по отношению к клеткам собственного организма.

Воспаление – это системная защитная реакция, преследующая главную биологическую цель – уничтожение и элиминацию всего, что организм считает чужеродным. При достижении этой цели организм, прежде всего, решает следующие промежуточные задачи: локализовать зону воспаления – очаг инфекции, зону некробиотических изменений тканей, клон злокачественных клеток и предотвратить тем самым развитие системной аутоиммунной реакции.

Под чужеродными следует понимать не только инородные частицы или микроорганизмы, попавшие во внутреннюю среду, но и свои некробиотически измененные и переродившиеся клетки, представляющие собой «транзиторный орган внутренней секреции», функционирование которого имеет исключительно патогенное значение. Подвергшиеся цитолизу клетки приобретают свойство антигенной стимуляции системы иммунитета. Изменения наружной клеточной мембраны некробиотически измененных клеток приводят к активации на них системы комплемента по альтернативному пути. Активация системы комплемента вызывает воспаление. Совокупность клеточных, биохимических, физиологических и морфологических процессов, последовательно развивающихся в ране, называется раневым процессом (Зайчик А. Ш., 2005; Литвицкий П. Ф., 2007). С точки зрения общей патологии раневой процесс представляет собой частный вариант воспаления, которое определено как типовой патологический процесс, развивающийся в васкуляризованных органах и тканях в ответ на любое местное повреждение и проявляющийся в виде поэтапных изменений микроциркуляторного русла, крови и стромы органа или ткани, направленных на локализацию, разведение, изоляцию и устранение агента, вызвавшего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани (Шанин В. Ю., 1998). В

ходе восстановления происходит регенерация или замещение утраченных паренхиматозных элементов органа и/или фиброплазия – замещение дефекта соединительной рубцовой тканью.

Так как раневой процесс является воспалением, то в своем течении он должен проходить стадии альтерации, экссудации и пролиферации. Однако клинически оказалось удобнее выделять следующие его стадии (Шанин В. Ю., 1998):

- а) фаза воспаления, включающая период сосудистых изменений и очищения раны;
- б) фаза регенерации, в течение которой происходит образование и созревание грануляционной ткани;
- в) фаза реорганизации рубца и эпителизации.

Фаза воспаления начинается с момента ранения и длится около 3—4 суток. Совокупность изменений в месте повреждения в период данной фазы характеризуется двумя основными, тесно связанными между собой процессами – альтерацией и экссудацией.

Изменения обмена веществ, физико-химических свойств, структуры, функции клеток и тканей, возникающие в момент повреждения (ранения), называются первичной альтерацией. Повреждение тканей приводит к активации клеток и высвобождению медиаторов воспаления, взаимодействие которых между собой обуславливает развитие местной и системной острой воспалительной реакции.

Медиаторы воспаления имеют как вне-, так и внутриклеточное происхождение и характеризуются определенными функциями (табл. 1).

Помимо медиаторов воспаления существуют биологически активные вещества, предупреждающие их избыточное накопление и действие. Так, относящиеся к таким веществам ферменты – гистаминаза, карбоксипептидаза, эстераза – разрушают соответственно гистамин, кинины, фракции комплемента. Ингибиторы протеолиза ослабляют действие трипсина, глюкокортикоиды снижают выраженность сосудистых реакций и стабилизируют мембраны сосудов. Обмен веществ в очаге воспаления характеризуется преобладанием реакций катаболизма (Литвицкий П. Ф., 2007; Попов В. А., 2003). Происходит перестройка всех видов обмена веществ – углеводного, белкового, жирового и водно-солевого. Активируется гликогенолиз и гликолиз, нарушается образование АТФ, гликолиз переходит на анаэробный путь, вследствие чего происходит накопление избытка лактата и пирувата. Усиление липолиза приводит к чрезмерному образованию свободных высших жирных кислот и кетокислот. В результате указанных изменений развивается метаболический ацидоз. Нарушение баланса между вне- и внутриклеточными ионами значительно увеличивает осмотическое давление внутри клеток и их органелл, что сопровождается перерастяжением и разрывом мембран. Указанные изменения позволили определить состояние метаболизма при воспалении термином «пожар обмена».

*Таблица 1*

**Основные медиаторы воспаления** (Литвицкий П. Ф., 2007)

| Название                                                                                         | Источник                            | Эффект                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Клеточные медиаторы</i>                                                                       |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Гистамин                                                                                         | Тучные клетки, базофилы             | Является вазодилататором в системе микроциркуляции и констриктором крупных сосудов, расширяет артериолы и венулы, повышает проницаемость капилляров, стимулирует хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофилов, митогенез лимфоцитов                                              |
| Серотонин                                                                                        | Тромбоциты, тучные клетки           | Усиливает действие гистамина, обладает констрикторным действием на крупные сосуды и вазодилаторным — на мелкие, увеличивает сосудистую проницаемость                                                                                                                                 |
| Субстанция Р                                                                                     | Окончание афферентных нейронов      | Высвобождается в ответ на раздражение ноцицепторов. Вызывает сокращение гладкомышечных клеток, вазодилатацию и секрецию гистамина тучными клетками и базофилами                                                                                                                      |
| Цитокины:<br>интерлейкины (ИЛ) 1–4, 6, 8                                                         | Моноциты, лимфоциты                 | Регулируют взаимодействия между лейкоцитами и другими клетками, обуславливая хемотаксис, фагоцитоз, адгезию, пролиферацию и дифференцировку различных клеток                                                                                                                         |
| фактор некроза опухоли                                                                           | Макрофаги                           | Стимулируют высвобождение ИЛ, лейкотриенов, тромбоксана A <sub>2</sub> , простагландинов                                                                                                                                                                                             |
| интерфероны                                                                                      | Лейкоциты                           | Стимулируют фагоцитоз, обуславливают цитотоксическую активность лейкоцитов                                                                                                                                                                                                           |
| Гепарин                                                                                          | Тучные клетки, базофилы             | Предупреждают тромбоз в микрососудах, активируют организменный резерв фагоцитов, комплемента, других клеточных и молекулярных эффекторов воспаления                                                                                                                                  |
| Эйкозаноиды:<br>лейкотриены (B <sub>4</sub> , C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub> ) | Тучные клетки, базофилы, эозинофилы | Стимулируют хемотаксис, адгезию, агрегацию, дегрануляцию нейтрофилов, эозинофилов, высвобождение простагланцинов (C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub> ), синтез тромбоксана A <sub>2</sub> (B <sub>4</sub> ), экспрессию рецепторов C3b, повышают проницаемость сосудов |

| Название                     | Источник                               | Эффект                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| простагландины<br>E, F, D    | Большинство клеток в зоне воспаления   | В зоне повреждения вызывают вазодилатацию, усиливают эффект серотонина, брадикинина, гистамина, положительный хемотаксический эффект к поли- и мононуклеарам, возбуждают ноцицепторы, влияют на образование цитокинов (E2) — тормозят продукцию ИЛ-1 моноцитами, десенсибилизируют тимоциты к ИЛ-1, угнетают бласттрансформацию Т- и В-лимфоцитов, стимулируют высвобождение фактора некроза опухоли, на стадии пролиферации усиливают синтез коллагена |
| тромбоксан A <sub>2</sub>    | Эндотелиоциты                          | Вызывают спазм и тромбоз микрососудов с биологической целью изоляции очага воспаления от внутренней среды                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Фактор активации тромбоцитов | Эндотелиоциты                          | Вызывают вазоконстрикцию                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Липероксиды                  | Продукты перекисного окисления липидов | Дестабилизируют мембраны лизосом, способствуют высвобождению ферментов из них, определяя эффективность заключительного этапа фагоцитоза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| АДФ                          | Большинство клеток в зоне воспаления   | Стимулирует адгезию, агрегацию и агглютинацию форменных элементов крови, вызывая тромбообразование, формируют сгусток, нарушения кровотока и лимфотока в сосудах микроциркуляторного русла                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Оксид азота                  | Эндотелиоциты                          | Вызывает вазодилатацию                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Плазменные медиаторы</i>  |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Брадикинин                   | —                                      | Усиливает сосудистую проницаемость, обуславливает чувство боли, оказывает гипотензивное действие                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Калликреин                   | —                                      | Вызывает хемотаксис лейкоцитов, активацию фактора Хагемана                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Медиаторы системы гемостаза  | —                                      | Факторы свертывающей и противосвертывающей системы: первично активируемый фактор Хагемана вызывает свертывание крови, повышает проницаемость стенок сосудов, усиливает миграцию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов                                                                                                                                                                                                                                     |

| Название            | Источник | Эффект                                                                                                                                                   |
|---------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Система комплемента | —        | Участвует в осуществлении фагоцитоза, повышает проницаемость сосудов, оказывает цитолитическую активность, усиливает хемотаксис нейтрофилов и макрофагов |

Аналогия заключается не только в том, что обмен веществ в очаге воспаления резко повышен, но и в том, что «горение» происходит не до конца, а с образованием недоокисленных продуктов (полипептиды, жирные кислоты, кетоновые тела), обуславливающих развитие ацидоза.

Продукты первичной альтерации и клетки – участницы воспаления могут вызвать вторичное самоповреждение тканей, получившее название вторичной альтерации. Изменения микроциркуляции в очаге воспаления и прилежащих к нему тканях обуславливают значительное падение напряжения кислорода (Попов В. А., 2003). Гипоксия и связанный с ней гипокс-эргоз клеточных элементов вызывают развитие гипоксического тканевого некробиоза, который под действием агентов вторичной альтерации переходит в некроз, получивший название вторичного.

Вторичные повреждения тканей могут происходить по кислородзависимому (активные формы кислорода) и кислороднезависимому (гидролитические ферменты, конечный продукт активации комплемента) механизмам.

Кислородзависимые повреждения связаны с массивным образованием лейкоцитами активных кислородных радикалов, приводящих к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы крови и клеточных мембран. Показано, что в основе формирования вторичных повреждений тканей в зоне воспаления, особенно в случае огнестрельных и гнойных ран, лежит состояние «окислительного стресса», сущностью которого является активация процессов перекисного окисления липидов на фоне нарушения функционирования системы эндогенной антиоксидантной защиты. Образующиеся при этом активные формы кислорода (АФК) и перекиси, нарастающий протеолиз и местный ацидоз усиливают деструкцию клеток, дистрофические процессы, приводя к увеличению объема повреждения, формированию вторичных некрозов, усилению микроциркуляторных расстройств. Среди АФК наиболее важное значение имеют супероксиданион-радикал ( $O_2^{\cdot-}$ ), гидроксилрадикал ( $\cdot OH$ ), пергидроксильный радикал ( $HO\cdot$ ), пероксил-радикал ( $ROO\cdot$ ) и молекулярный синглетный кислород ( $^1O_2$ ). Повреждающие ткани АФК образуются в течение первых часов и достигают своего пика на 4—5-е сутки.

Следует отметить, что уже с момента образования раневого дефекта происходит существенное уменьшение активности сбалансированной эндогенной антиоксидантной системы (АОС). Активность ферментативных и неферментативных компонентов АОС (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, аскорбиновой кислоты, витамина А и глутатиона) в условиях неинфицированных ран снижается на 60—70 % в течение первых 7 дней с восстановлением показателей лишь к 14-м суткам. В то же время количество продуктов ПОЛ (малоновый диальдегид) находится на высоком уровне в первые дни и снижается лишь через 14 суток.

Основным кислороднезависимым агентом вторичной альтерации являются гидролитические ферменты, высвобождаемые при некробиотической гибели клеток и при экзоцитозе. Они способны разрушать компоненты межклеточного вещества и клеточные элементы соединительной ткани. Нейтральные протеазы (коллагеназа, эластаза, катепсины, желатиназы) раз-

рушают коллаген, эластин, базальные мембраны. Кислые протеазы вызывают деструкцию гликопротеидов и протеогликанов основного вещества соединительной ткани. Однако известно, что лизосомальные ферменты не способны сами разрушать интактную клеточную стенку и являются потенцирующими веществами более мощных агентов альтерации, а именно активных форм кислорода. Данный факт был подтвержден А. U. Grune (1997), который в своей работе показал, что в присутствии АФК более чем в 50 раз увеличивается активность протеаз.

Помимо гидролитических ферментов к кислороднезависимым факторам относят фактор некроза опухолей, катионные антибиотические белки, лактоферрин, систему комплемента.

Таким образом, среди агентов вторичной альтерации наиболее значимыми в формировании вторичных повреждений являются АФК и гидролитические ферменты. Причем цитотоксическое действие, главным образом, обусловлено АФК, которые за счет индукции ПОЛ приводят к образованию высокомолекулярных хемотаксических факторов, стимулирующих активную миграцию микро- и макрофагов. В результате этого в очаге воспаления накапливаются возбужденные лейкоциты, продуцирующие кислородные радикалы. Одновременно включаются кислороднезависимые механизмы, среди которых наиболее важную роль играют гидролитические ферменты лизосом (нейтральные и кислые протеазы, липазы, гликозидазы). В условиях грубого нарушения гомеостаза, микро- и макроциркуляции, истощения антиоксидантной защиты активация кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов вторичной альтерации ведет сначала к расширению территории очага воспаления за счет окружающих тканей, а затем к их повреждению и гибели. Поэтому объем зоны вторичного повреждения всегда больше, чем первичного (Попов В. А., 2003). Так, исследование объема некротических тканей, удаляемых при первичной и вторичной хирургической обработке, показало, что масса погибших тканей за счет вторичного некроза превышает или равна массе некротических тканей, удаляемых при первичной хирургической обработке.

Другим процессом, характеризующим первую фазу раневого процесса, является экссудация, которая представляет собой процесс выхода жидкой части плазмы крови в интерстиций и эмиграцию из сосудов в межклеточные пространства лейкоцитов. Данное явление, главным образом, обусловлено вазодилатацией, замедлением кровотока, резким повышением проницаемости локальной капиллярной сети окружающих рану тканей со сладжированием форменных элементов. В результате этого происходит стаз крови и выход вначале жидкой ее части (транссудата), а затем и крупных белков сыворотки вместе с лейкоцитами (экссудата) за пределы сосудистого русла. В раннем периоде воспаления в экссудате преобладают лейкоциты, позже (на 2—3-и сутки) к ним присоединяются лимфоциты и макрофаги.

Аккумуляция жидкости вокруг раны вызывает быстро нарастающий отек, который получил название травматического. Отек может быть столь значительным, что просвет раневого канала суживается или даже исчезает, а часть его содержимого выдавливается наружу. Данное явление определяется как первичное очищение раны. В результате отека поступление кислорода в рану и прилегающие к ней ткани прекращается. Набухание элементов соединительной ткани и повышение осмотического давления способствуют усилению отека и появлению боли.

Клеточный компонент воспаления в первые часы составляют, главным образом, нейтрофилы, которые являются клетками первой линии защиты. Они осуществляют поиск, распознавание, уничтожение и удаление путем фагоцитоза микробов и некротизированных тканей. В цитоплазме нейтрофилов имеется большое количество мелких округлых гранул, которые содержат протеолитические ферменты. Кроме того, нейтрофилы вырабатывают АФК. Эндогенные хемоаттрактанты (циклические нуклеотиды, система комплемента) обеспечивают хемотаксис нейтрофилов и мононуклеаров, индуцируют адгезию нейтрофилов к эндотелию, аккумуляцию их в очаге воспаления. Адгезия зависит от появления на поверхности нейтрофилов и эндотелиальных клеток рецепторов, получивших название эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул, к которым относят селектины и интегрины. После проникновения



нейтрофилов в интерстиций в результате диапедеза происходит их миграция к очагу воспаления в соответствии с градиентом концентрации хемоаттрактантов. В результате этого в течение первых суток формируется так называемый лейкоцитарный вал, который развивается на границе с зоной расположения инфекционного очага. По мере выполнения своих основных функций (фагоцитоз микробов, некротизированных тканей, протеолиз) нейтрофильные лейкоциты распадаются или фагоцитируются макрофагами, которые являются одним из важных факторов сложной цепи иммунобиологических реакций организма, обуславливающих течение раневого процесса. Основная функция макрофагов выражается в фагоцитозе частично разрушенных лейкоцитами некротических тканей, распадающихся нейтрофильных лейкоцитов (нейтрофильного детрита), продуктов бактериального распада.

На 3—4-е сутки при неосложненном течении начинается вторая фаза раневого процесса, характеризующаяся развитием грануляционной ткани, постепенно восполняющей раневой дефект. При этом резко уменьшается количество лейкоцитов. Основное значение в этот период приобретают макрофаги, эндотелий капилляров и фибробласты.

Грануляционная ткань начинает формироваться в виде отдельных очагов в дне раны. Эти очаги характеризуются интенсивным новообразованием капилляров. Вокруг новообразованных капилляров концентрируются тучные клетки, которые, секретируя биологически активные вещества, способствуют пролиферации капилляров. Важнейшим клеточным компонентом грануляционной ткани является фибробласт. В фазе пролиферации количество фибробластов значительно увеличивается, и они становятся преобладающими клетками грануляционной ткани. Большинство исследователей отмечают незначительное или умеренное количество митозов в фибробластах грануляционной ткани, причем более часты митозы в фибробластах, располагающихся не в самой дерме, а в подлежащих ее слоях. Клетками – предшественницами фибробластов являются перициты. Клетки, возникшие после деления перицитов, выходят за пределы сосудистой стенки и, постепенно дифференцируясь, превращаются в фибробласты грануляционной ткани. Функция фибробластов в раневом процессе заключается в продукции коллагена и синтезе мукополисахаридов (гликозаминогликанов) – важного компонента межточного вещества соединительной ткани. В настоящее время установлено, что основное вещество грануляционной ткани содержит следующие гликозаминогликаны: гиалуроновую кислоту, хондроитинсерные кислоты, глюкозамин, галактозамин, гепарин.

Важную роль в развитии и созревании грануляционной ткани играют тучные клетки, в их цитоплазме синтезируется ряд биологически активных веществ – гепарин, серотонин, гистамин. Они накапливаются в метахроматических гранулах тучных клеток и выделяются в окружающую среду при их дегрануляции. В процессе заживления содержание тучных клеток в раневой области изменяется: в первые 24 ч после ранения число их снижается, к 3—5-м суткам увеличивается и достигает максимума к 8-м суткам, т. е. к моменту развития грануляционной ткани.

В период наиболее полного развития грануляционной ткани в ней в большом количестве появляются плазматические клетки. Они концентрируются, как правило, около сосудов. Плазматические клетки возникают из лимфоцитов. В их цитоплазме присутствуют игольчатые белковые кристаллы, которые являются матрицей для образования антител.

По мере нарастания количества коллагеновых волокон грануляционная ткань становится все более плотной: наступает последний период раневого процесса – фаза рубцевания (12—30-е сутки). Она характеризуется прогрессирующим уменьшением числа сосудов и клеточных элементов – макрофагов, тучных клеток, фибробластов. Согласно современным представлениям, параллельно с формированием коллагеновых волокон происходит частичное их разрушение, в результате чего обеспечивается более тонкая регуляция процесса новообразования фиброзной ткани. Рассасывание коллагеновых волокон препятствует накоплению и уплотне-

нию волокнистой основы раны и тем самым поддерживает крово- и лимфообращение в грануляциях на постоянно высоком уровне.

Параллельно с созреванием грануляционной ткани происходит эпителизация раны. Она начинается уже в первые часы после повреждения. В течение первых суток образуется 2—4 слоя клеток базального эпителия. Высокая скорость эпителизации ран обеспечивается тремя процессами: миграцией, делением и дифференцировкой клеток. Эпителизация небольших по величине ран осуществляется, в основном, за счет миграции клеток, которая начинается из базального слоя.

Степень эпителизации тесно связана с гранулированием и обусловлена состоянием тканей раны, обменом веществ, трофикой, степенью и характером бактериального загрязнения. Эпителизация заканчивается на 7—10-е сутки, а спустя 10—15 суток после ранения уменьшается толщина образованного эпителия. Однако может происходить и задержка эпителизации, что всегда связано с осложнениями течения раневого процесса. Важнейшим условием нормального хода заживления раны является строгая синхронизация процесса эпителизации, с одной стороны, и созревания грануляционной ткани – с другой (Шанин В. Ю., 1998). Равновесие между созревaniem и рассасыванием грануляций и рубцовой ткани лежит в основе феномена раневой контракции – равномерного концентрического сокращения краев и стенок раны. Во второй и третьей фазах заживления раневая контракция, как правило, сочетается с интенсивной эпителизацией, что свидетельствует о нормальном течении раневого процесса.

Таковы основные закономерности течения раневого процесса. В каждом конкретном случае могут наблюдаться некоторые особенности, обусловленные характером ранения, состоянием иммунной защиты организма, методами лечения и т. д. Несмотря на разнообразие, эти особенности могут быть сведены к двум основным вариантам. Первый состоит в следующем: при небольшом объеме поражения, в частности при линейном разрезе ткани, края раны как бы слипаются, тонкая фибриновая пленка, образуемая между ними, быстро прорастает фибробластами и подвергается организации с образованием узкого, часто едва заметного рубца. В таких случаях говорят, что рана зажила первичным натяжением. Ко второму варианту относятся те случаи, когда объем поражения велик, и края раны оказываются на более или менее значительном расстоянии друг от друга. Заживление раны осуществляется через ее воспаление (нагноение), формирование хорошо выраженной грануляционной ткани и последующее ее фиброзирование с образованием глубокого рубца. В этих случаях заживление раны происходит вторичным натяжением.

Выделяют еще так называемое заживление под струпом, когда дефект ткани покрыт корочкой из свернувшегося и подсохшего секрета, крови и некротических масс. Регенерирующий эпидермис постепенно продвигается под струпом с краев раны, ложась на молодую соединительную ткань, восполняющую образовавшийся дефект. После того как последний покрывается тонким слоем молодого эпителия, струп отпадает.

Особенности описанных вариантов заживления относятся к количественным, а не качественным различиям: во всех случаях в процессе участвуют одни и те же клеточные элементы, обеспечивающие принципиально сходную общую динамику раневого процесса (воспаление, пролиферация соединительной ткани, рубцевание и эпителизация).

## **Глава 2**

# **ОГНЕСТРЕЛЬНЫЕ РАНЕНИЯ МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

В этом разделе представлены результаты собственных экспериментов и клинических исследований особенностей раневого процесса при огнестрельных пулевых ранениях мягких тканей конечностей. Огнестрельную рану в эксперименте на животных наносили стандартным патроном из пистолета Макарова с расстояния 2,5 м. Клинические наблюдения выполнены при лечении ран у 108 человек.

### **2.1. Микроциркуляторные нарушения в окружности огнестрельной раны**

Исследование тканевого кровотока проведено с использованием трех методов:

- 1) радионуклидный (тканевая радиометрия с йодом-131) – определение в динамике раневого процесса скорости убыли изотопа из мягких тканей;
- 2) сканографическое исследование тканей на сканере фирмы «Гамма» (Венгрия) – «Сцинтикарт-М» с девятицветной штриховой регистрацией после внутривенного введения индия-113М;
- 3) прижизненная контактная микроскопия.

Анализ полученных данных при экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях позволил достоверно дифференцировать 4 зоны расстройств микроциркуляции в окружности огнестрельной раны:

- а) 1-я зона – первичного разрушения (некроза) тканей с тотальными микроциркуляторными нарушениями в пределах до 0,6 см от края раны;
- б) 2-я зона – вторичного некроза размером от 0,6 до 1,4 см со снижением уровня микроциркуляции на  $64,3 \pm 1,1 \%$  (окончательно формируется на 3–4-е сутки после ранения);
- в) 3-я зона – реактивно-деструктивных изменений или очаговых расстройств размером от 0,8 до 4,2 см со снижением уровня микроциркуляции на  $43,7 \pm 0,9 \%$  (восстанавливаются к исходу первой недели после ранения, при осложненном течении становятся дополнительным источником вторичного некроза);
- г) 4-я зона – реактивных изменений или функциональных расстройств размером от 1,4 до 9,2 см со снижением уровня микроциркуляции на  $23,2 \pm 0,9 \%$  (восстанавливается к исходу первой недели после ранения).

Визуально при контактной микроскопии в первой зоне на фоне разрушенных мышечных волокон и кровоизлияний наблюдали заполненные эритроцитами фрагментированные микрососуды, кровоток в которых отсутствовал.

Во второй зоне определяли слабо дифференцированные мышечные волокна с явлениями отека, вызванного нарушением сосудистой проницаемости. Кровеносные сосуды во всех звеньях микроциркуляторного русла находились в состоянии дилатации, особенно выраженной в веноулярной части. Кровоток был резко замедлен, в некоторых полях зрения носил маятниковый характер или наблюдался стаз. В посткапиллярных сосудах отмечено тромбообразование и диapedез эритроцитов.

В третьей зоне отмечена констрикция приносящих сосудов с увеличением в них линейной скорости кровотока. Кровоток в капиллярах и посткапиллярных сосудах замедлялся в значительной степени. По артерио-веноулярным шунтам артериальная кровь, минуя сеть капилля-

ров, сбрасывалась в венозную часть микроциркуляторного русла. При этом посткапиллярные сосуды приобретали резкую извитость, просвет их увеличивался, а скорость кровотока снижалась.

## **Конец ознакомительного фрагмента.**

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.