

Р. Р. Жмайлик¹, В. Г. Богдан²

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно»¹,

Военно-медицинский факультет

в УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

В статье представлен анализ литературных данных об особенностях локального иммунного ответа в зависимости от фазы раневого процесса. Существует необходимость дополнительного углубленного изучения влияния интерферонов – ключевых элементов локального (раневого) иммунного статуса на активность регенеративных процессов и целесообразности их применения в комплексном лечении осложнений при повреждении покровных тканей различной этиологии.

Ключевые слова: рана, локальный иммунный ответ, сниженный иммунитет.

R. R. Zhmailik, V. G. Bogdan

IMMUNOLOGIC ASPECTS OF THE FLOW OF WOUND HEALING

The article presents an analysis of published data about the peculiarities of the local immune response, depending on the phase of the wound healing process. There is a need for further in-depth study of the effect of interferon - key elements of local (wound) on the activity of the immune status of regenerative processes and the appropriateness of their use in the combined treatment of complications of damaged tissue covering various etiologies.

Key words: wound, the local immune response, lowered immunity.

В современной хирургической практике лечение раневых дефектов, вызванных воздействием различных факторов, является актуальным вопросом, в связи с чем на протяжении многих лет проблема восстановления поврежденных структур находится в центре внимания специалистов многих профилей. В основном, неугасающий интерес объясняется тяжелым характером течения раневого процесса, увеличением количества рецидивов и высоким риском осложнений. Среди причин травматизма 51,1% приходится на колото-резаные раны, которые, в большинстве случаев, получены в быту такими предметами, как нож и стекло [1]. Также проведение оперативных вмешательств невозможно представить без создания раневого дефекта, что, в совокупности, выдвигает раны на ведущее место среди причин травматизма пациентов различных возрастных групп. Зачастую, в связи с высоким риском развития осложнений раневого процесса, у госпитализированных отмечается тяжелое течение патологии вплоть до летального исхода. Для того, чтобы рационально определить тактику комплексного лечения, необходимо иметь представление о патогенетических процессах в ране, особенностях заживления в зависимости от возраста пациентов и характера повреждающего агента, а также учитывать фазу раневого процесса.

Местные реакции на агрессивный агент, нарушающий целостность тканевых структур, проявляются в виде высвобождения медиаторов воспаления и изменения трофических свойств и локальной микроциркуляции. Выдающийся русский иммунолог А. М. Безредка ввел в науку понятие «местный иммунитет» [13]. «Местный иммунитет» является комплексом приспособлений, защищающих поверхности, соприкасающиеся с внешней средой, от чужеродных биологических агентов. До недавнего времени считалось, что основной фактор местного иммунитета – антитела, содержащиеся во всех наружных секретах: слюне, кожном салe, жидкости среднего уха, женском молозиве и молоке [13]. Ряд исследователей убедительно доказывают, что имеются неспецифические механизмы: белки, способные ингибировать болезнетворную активность вирусов и бактерий. Такими приспособлениями можно считать и клетки, поглощающие и переваривающие различные микроорганизмы (макрофаги). Их удается обнаружить даже у животных, выращенных в лаборатории, в стерильных условиях. Надо, однако, заметить, что от встречи организма с возбудителем инфекции существенно зависит активность этих врожденных защитных приспособлений – в выделениях желез повышается концентрация белков-ингибиторов, макрофаги энергичнее захватывают и разрушают заразный агент.

Принято считать, что раны проходят в своем заживлении следующие стадии:

1. Фаза воспаления. Травма инициирует клеточный и сосудистый ответы для очищения раны от не-

кротических масс, факультативных и облигатных бактерий, а также с целью создания «площадки» для последующей регенерации. В основе первой фазы заживления лежат следующие процессы: сосудистая реакция, миграция тромбоцитов и лейкоцитов под воздействием специфических хемотаксических факторов, реакция поврежденного эпителия, реакция эндотелия поврежденных сосудов. Первичная сосудистая реакция на травму начинается с интенсивной вазоконстрикции, развивается в течение 5–10 минут и способствует гемостазу. Активная вазоконстрикция сменяется вазодилатацией под действием гистамина, а, в последующем, «колликреин-кининновой» системы. Вазодилатация необходима для пропотевания плазмы, экстракции из сосудов фактора Хагемана и брадикинина. Данные вещества необходимы для активации фибропластического фактора, который влияет на образование фибронектиновой подложки. В это время могут наблюдаться первые клинические признаки воспалительной реакции: эритема и повышение местной температуры вследствие вазодилатации; отек в связи с повышением сосудистой проницаемости; возрастание содержания плазмы и клеточных элементов; боль в результате повышения внутритканевого давления (как следствие отека) [1, 6].

В результате травмы активизируется каскад реакций свертывающей системы крови. Благодаря адгезии и агрегации тромбоцитов происходит тромбирование сосудов. Тромбоциты освобождают ряд внутриклеточных субстанций во внеклеточное пространство, которые оказывают влияние на другие процессы раневой репарации, среди которых наибольшее значение имеют: простагландины (воздействие на лейкоциты); тромбоксан А2 (вазоконстрикция); хемотаксические факторы (привлечение лейкоцитов); биогенные амины (повышение сосудистого тонуса и проницаемости); фибропластические пролиферативные факторы; коллагеназа и ее ингибиторы. Вскоре после ранения в месте травмы наступает адгезия тромбоцитов. Тромбоцитарная дегрануляция, вместе с тем, инициирует каскад реакций системы комплемента, как прямой, так и альтернативный пути, которые потенцируют анафилотоксины, способствуя тем самым освобождению гистамина из базофилов и тучных клеток. Контролируемая и организованная регуляция метаболизма, а также освобождение этих субстанций подготавливает серию событий, которые обеспечивают неосложненное раневое заживление. Тромбоциты выделяют хемотаксические факторы, к которым относятся: интерлейкины 1, 2, 8; факторы некроза опухолей и интерфероны [1, 6].

Увеличение степени сосудистой проницаемости в зоне травмы, а также выделение хемотаксических факторов лежит в основе притока к ней различных клеточных популяций. Каскад данных реакций происходит благодаря информационной передаче через активацию белка Е-селектина, который, в последу-

ющем, запускает факторы активации иммунокомпетентных клеток ICAM I и ICAM II, необходимых для активации макрофагов. Макрофаги по мере созревания превращаются вначале в раневые макрофаги, а позже — в лимфоциты. При возрастании степени капиллярной проницаемости сыворотка, богатая протеинами, проникает в интерстициальное пространство [3, 4, 5, 6, 8].

Клеточный ответ начинается вскоре после сосудистой реакции и обусловлен всеми типами иммунокомпетентных клеток ввиду усиленного фагоцитоза. Преобладающими в популяции являются макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы, а регуляция фракций иммунных клеток происходит за счет интерферонов различных типов. Клеточная реакция обуславливает фагоцитоз, необходимый для изменения реакции раны для предупреждения инфицирования, а также подготовки продуктов распада для последующего использования фибробластами.

Поврежденный эпителий реагирует высвобождением факторов, содержащихся в клетках эпителия и кожных клетках Лангенгарса. Из разрушенного эпителия выделяются: обратная конвертаза, трипептид Мет-Лей-Фен, Лекотриен В4, фактор эпителиального иммунного ответа RANTES [15, 16, 17, 18, 19, 20].

2. Фаза регенерации. К 5 суткам рана полностью очищена и запускается 2-ой этап заживления. После формирования фибронектиновой подложки, которая проходит определенную пролиферацию: гиалуроновая кислота → хондроитин-4-сульфат → гепарин-сульфат → гирудин сульфат. Гипоксемия в зоне поражения, молочная кислота и анаэробный гликолиз, а также фибронектиновая подложка, уровень интерферонов, поддерживаемых тканевыми макрофагами, привлекают фибробласты, которые обладают способностью фагоцитоза, поэтому подготовленные для них продукты распада ускоряют синтез коллагена.

Продуцирование эпителия невозможно без образования новых сосудов. Ангиогенез начинается с воздействия факторов пролиферации лейкоцитов VCAM-1 на базальные мембраны посткапиллярных венул, которые начинают под действием этих факторов деградировать, и фиксации фибрина. Факторы, выделяемые венулами (NO, VEGF, HIF-1), а также факторы, выделяемые из фибрина (INF- α , TGF, IL-8), приводят к образованию капиллярных трубок, которые, в последующем, преобразуются в петлевые капилляры, необходимые для последующего продвижения незакрепленных фибробластов [9, 10, 11]. Миграция фибробластов происходит до тех пор, пока раневой дефект не будет закрыт [17].

3. Фаза эпителизации и реорганизации рубца. Этот этап идет параллельно процессам регенерации в виде формирования коллагена, который представлен двумя типами I и III. I тип отвечает за закрытие дефекта, а III за прочность рубца и соотношение их в ране через 2 года после заживления (примерно

столько длится формирование рубца). Соотношение I и III типа коллагеновых волокон составляет 4:1.

На созревание рубца влияют такие факторы, как металл-ассоциированные металлопротеиды, продуцируемые нейтрофилами, поэтому данная популяция является самой долгоживущей в ране.

По данным литературы, приём стероидных противовоспалительных препаратов в эксперименте тормозит увеличение пула свободных иммунных клеток, которые необходимы для адекватного иммунного ответа. Использование стероидных противовоспалительных препаратов сопровождается торможением функции закрепления α -миофибробластов (торможение контракции), а задержка в деградации посткапиллярных венул ведёт к тому, что лечение таких раневых дефектов становится невозможным ввиду отсутствия как субстрата для заживления, так и компетентных его переносчиков.

За исключением ран, созданных во время операции стерильным инструментарием в асептических условиях, все раневые повреждения принято считать инфицированными. Нарушение баланса между иммунологической резистентностью хозяина и микроорганизмами может быть обусловлено снижением защитных механизмов макроорганизма (локального или общего характера), либо значительной контаминацией раны. Влияние бактериальной флоры характеризуется изменением местного иммунного ответа [15, 16]

Спустя 59 лет со дня открытия первого цитокина – интерферона [19], накоплена обширная база сведений о различных механизмах его влияния. Интерфероны (ИФ) – это класс секретируемых гликопротеинов, продуцируемых большинством эукариотических клеток в ответ на различные индукторы вирусной, бактериальной, протозойной и опухолевой природы. По праву можно считать интерфероны одним из факторов тканевого иммунитета. На данный момент известно о наличии более 10 видов интерферона, которые, исходя из физико-химических свойств, выделяются в отдельные типы [2]. У человека известно:

- пять ИФ I-го типа: ИФ- α (который содержит 13 экспрессируемых подтипов), - β , - ϵ , - κ , и - ω ;
- один ИФ II-го типа – Inf- γ ;
- три ИФ III-го типа (лямбда); ИФ- $\lambda 1-3$ или IL-28A/B и IL29.

ИФ I и III типов экспрессируются в различных типах клеток. ИФ II типа продуцируется предпочтительно натуральными киллерами (НК-клетками), которые представляют собой большие зернистые лимфоциты, и Т-лимфоцитами, выполняющими цитотоксические функции. К тому же, ИФ разных типов отличаются по структуре, строению и утилизации клеточных поверхностных рецепторов, и внутриклеточным сигнальным путям, которые обеспечивают экспрессию ИФ-стимулированных генов (ISG) [12]. Действие интерфе-

ронов альфа и бета состоит в активации НК-клеток, основная обязанность которых состоит в выявлении и уничтожении собственных клеток организма, в которых что-то нарушилось. Они убивают опухолевые клетки и клетки, зараженные вирусами и другими чужеродными агентами. НК-клетки у человека составляют примерно 5% лимфоцитов периферической крови [21]. Узнают определенные структуры высокомолекулярных гликопротеинов, которые экспрессируются на мембране инфицированных клеток. Узнавание клетки-мишени и сближение с ней происходит за счет рецепторов НК-клетки, в результате чего она активируется, и содержимое гранул выбрасывается во внеклеточное пространство. Главная роль здесь принадлежит перфорину. НК-клетки несут рецепторы подавления цитотоксичности (KIR, англ. killer inhibitory receptor) [17, 18]. При отрицательном распознавании взаимодействуя с молекулами MHC класса I на клетке-мишени, эти рецепторы дают инфицированной клетке сигнал торможения ее цитотоксической активности. Активность НК-клеток усиливается в 20–100 раз под влиянием цитокинов ИФ- α и ИФ- β , а также ИЛ-12, продуцируемого макрофагами в ранний период развития инфекции, лизирующих пораженные клетки, в усилении экспрессии молекул I класса MHC [2, 9, 10, 11]. Эта последняя активность интерферонов имеет прямое отношение к индукции специфического (адаптивного) иммунного ответа, так как обеспечивает повышенную генерацию цитотоксических Т-клеток (CD8 Т-клеток). Под действием интерферонов α и β активируются также защитные механизмы соседних клеток, обеспечивая их устойчивость к вирусной, бактериальной и протозойной инфекции. Активация затрагивает гены ряда белков, обладающих прямой антивирусной активностью. Одним из ключевых звеньев в активации местного иммунитета при раневых повреждениях является привлечение свободного пула циркулирующих иммунных клеток. ИФ- α оказывает стимулирующее влияние на следующие процессы:

- 1) резистентность клеток к вирусному инфицированию;
- 2) фагоцитоз;
- 3) активность натуральных киллеров (НК);
- 4) экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости (MHC);
- 5) продукцию интерферона («прайминг»);
- 6) активность лимфоцитов, ответственных за зависимость от антител цитотоксичность;
- 7) активность цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ).

Также выдвигается теория, что интерфероны обладают антибактериальным эффектом, в основе которого лежит способность интерферонов индуцировать активность некоторых ферментов в пораженной клетке:

1. Индукция индоламин-2,3-дезоксигеназы приводит к снижению внутриклеточного содержания

L-триптофана, что, в свою очередь, является причиной гибели бактериальной клетки в связи с нарушением метаболизма;

2. Индукция NO-синтетазы приводит к продукции NO – мощного бактерицидного фактора, способствующего разрушению бактериальной клетки [5, 6, 7, 21]. Достаточно одной молекулы интерферона, чтобы сделать клетку активированной. Биодоступность интерферонов I типа достигает 80%, а период полувыведения колеблется: для ИФ- α он составляет около 2 ч, для ИФ- β – 8–10 ч, а для ИФ- γ – 0,5 ч [14].

Таким образом, иммунологические особенности течения раневого процесса являются основополагающими в формировании физиологической репарации поврежденных тканей, тогда как нарушения в системе местного иммунитета приводят к срыву защитных механизмов с повышением риска возникновения и прогрессирования локальных и системных осложнений. Существует необходимость дополнительного углубленного изучения влияния интерферонов – ключевых элементов локального (раневого) иммунного статуса на активность регенеративных процессов и целесообразности их применения в комплексном лечении осложнений при повреждении покровных тканей различной этиологии.

Литература

1. Абаев, Ю. К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю. К. Абаев. – Ростов: Феникс. – 2006. – С. 1–46.
2. Бабиков, И. М. Морфология заживления ран при воздействии гелий неоновом лазерном излучении / И. М. Бабиков, О. Р. Бахтияров, Э. Ш. Мусаев // Медицинский журнал Узбекистана. – 2006. – № 12. – С. 44–46.
3. Вишневский, А. А. Выбор иммуномодулирующей терапии при неспецифическом остеомиелите позвоночника / А. А. Вишневский, А. Б. Орлов, С. А. Тиходеев // Вестник хирургии. – 2006. – Т. 165, № 2. – С. 32–36.
4. Глянцев, С. Хроническая рана: от Мечникова до наших дней / С. Глянцев // Врач. – 2004. – № 8. – С. 34–36.
5. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник – Москва: МИА. – 2006. – С. 107–109.
6. Евтеев, А. А. Неудачи аутодермопластики / А. А. Евтеев, Ю. И. Тюрников. – М.: РА ИЛЬФ. – 2011. – 160 с.
7. Ершов, Ф. И. Основные итоги изучения системы интерферона к 2011 году / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский А. Н. // Интерферон-2011. – М. 2011. – С. 14–34.
8. Зверев, В. В. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / В. В. Зверев. – М.: ГЭОТАР-медиа. – 2010. – С. 445.
9. Ковальчук, Л. В. Иммунология / Л. В. Ковальчук, Г. А. Игнатъева, Л. В. Ганковская. – М.: ГЭОТАР-медиа. – 2012. – С. 640.
10. Кузин, М. И. Патогенез раневого процесса и общие принципы лечения ран / М. И. Кузин // Современные методы активного хирургического лечения гнойных ран и острых гнойных хирургических заболеваний. – Ярославль. – 1990. – С. 1–6.
11. Кудрявцева, Т. Н. Производство инновационных химических волокон специального назначения (полиэфир-

ных пониженной горючести, биологически активных, репеллентных и др.; углеродных электропроводных, радиопоглощающих) и конкурентоспособных текстильных композиционных материалов с их использованием / Т. Н. Кудрявцева, В. А. Грищенко // Волокна и волокнистые материалы специального назначения. исследования и разработки. – Минск. – 2015. – С. 45–46.

12. Павлов, В. В. Осложнения не прямой лимфотропной терапии у больных с гнойными ранами / В. В. Павлов // Хирургия. – 1999. – № 2. – С. 37–38.

13. Смольников, А. В. Некоторые вопросы учения о раневом процессе в их историческом развитии / А. В. Смольников // Архив патологии. – 1994. – № 2. – С. 3–7.

14. Хмелевская, И. Г. Анализ иммунотропной активности антибиотиков и протеолитических ферментов на различных экспериментальных моделях индукции иммунодефицитного состояния / И. Г. Хмелевская, Л. В. Ковальчук // Иммунология. – 2000. – № 4. – С. 42–45.

15. Хаитов, Р. М. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Хаитова Р. М., Ильиной Н. И. – М.: ГЭОТАР-медиа. – 2009. – С. 656.

16. Lauren, M. Sompayrac. How the immune system works / Lauren Sompayrac. – 4th ed. – 2012. – P. 153.

17. Goodbourn, S. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures / S. Goodbourn, L. Didcock, R. E. Randall / Journal of General Virology. – 2000. – № 81. – P. 2341–2364.

18. Isaacs, A. Virus interference. II. Some properties of interferon // A. Isaacs, J. Lindenmann, R. C. Valentine. – London. – 1957. – 423 p.

19. Liu, S-Y. New developments in the induction and antiviral effectors of type I interferon / S-Y. Liu, D. J. Sanchez, G. Cheng // Current Opinion in Immunology. – 2011. – № 23 (1). – P. 57–64.

20. Stewart, W. E. The interferon system / W. E. Stewart. – Springer-Verlag-Wein- New-York. – 1979. – 231 p.

21. William, E. Fundamental immunology / E. William. – 7th editor. – 2013. – 1828 p.