



Богданов Сергей Борисович
ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, лауреат Премии Призвание, главный внештатный комбустиолог Краснодарского края и ЮФО РФ, Заслуженный изобретатель РФ, Лауреат Премии Правительства РФ, д.м.н., доцент



Островский Николай Владимирович
ГУЗ «ОКЦК» Минздрава Саратовской области, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России саратовский университет, СГУ, ФГБОУ ВО «СГУ им. Н.Г. Чернышевского», д.м.н., профессор



Афанасов Иван Михайлович
МГУ имени М.В. Ломоносова, к.х.н.



Пятаков Станислав Николаевич
ГБУЗ «Городская больница №4», г. Сочи
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент



Каракулев Антон Владимирович
ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края



Гилевич Ирина Валерьевна
ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Лауреат Премии Правительства РФ, к.м.н.



Мелконян Карина Игоревна
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, к.м.н.



Сотниченко Александр Сергеевич
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, к.м.н.



Веревкин Александр Александрович
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, к.м.н.



Петрова Вероника Владимировна
СПбГУ, Клиника высоких медицинских технологии им. Н.И. Пирогова, к.м.н.



Смирнов Георгий Алексеевич
СПбГУ, кафедра факультетской хирургии, ассистент, к.м.н.



Аржелас Михаил Николаевич
СПбГУ, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова



Шаповалов Сергей Георгиевич
ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, главный внештатный комбустиолог МЧС России, д.м.н., доцент



Плешков Александр Сергеевич
ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России

**Богданов С.Б., Островский Н.В.,
Афанасов И.М. и соавт.**

КОЖНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ



РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Министерство здравоохранения Краснодарского края

ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского»
министерства здравоохранения Краснодарского края

ГУЗ «Областной клинический центр комбустиологии»
министерства здравоохранения Саратовской области

ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
им. А.М. Никифорова МЧС России



КОЖНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ

Руководство для врачей

Богданов С.Б., Островский Н.В., Афанасов И.М. и соавт.

Под редакцией
академика РАН, д.м.н., профессора В.А. Порханова
д.м.н. С.Н. Алексеенко
д.м.н. Е.Ф. Филиппова

2022 г.

УДК 616-089.844
ББК 54.54
В 42

Авторы:

Богданов Сергей Борисович - руководитель Краснодарского краевого ожогового центра ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, профессор кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ, доцент кафедры хирургии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, главный внештатный комбустиолог Краснодарского края и ЮФО Минздрава России, Лауреат Премии Правительства РФ, Лауреат Премии Призвание, Заслуженный изобретатель РФ, Заслуженный работник здравоохранения Кубани, д.м.н., доцент

Островский Николай Владимирович – главный врач ГУЗ «Областной клинический центр комбустиологии» министерства здравоохранения Саратовской области, профессор кафедры Оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им.В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры Основ медицины и медицинских технологий факультета Фундаментальной медицины и медицинских технологий ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им.Н.Г.Чернышевского», д.м.н., профессор

Афанасов Иван Михайлович – ведущий научный сотрудник химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, к.х.н.

Пятаков Станислав Николаевич – начмед ГБУЗ «Городская больница №4», г. Сочи, доцент кафедры хирургии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент

Каракулев Антон Владимирович – врач травматолог-ортопед ожогового отделения ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края

Гилевич Ирина Валерьевна – заведующая лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Лауреат Премии Правительства РФ, к.м.н.

Мелконян Карина Игоревна – проректор по инновационной деятельности, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, к.м.н., доцент

Сотниченко Александр Сергеевич – заведующий лабораторией фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, к.м.н.

Верёвкин Александр Александрович – научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, к.м.н.

Петрова Вероника Владимировна – доцент кафедры факультетской хирургии СПбГУ, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, к.м.н.

Смирнов Георгий Алексеевич – ассистент кафедры факультетской хирургии СПбГУ, к.м.н.
Аржелас Михаил Николаевич – врач-хирург СПбГУ, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова

Шаповалов Сергей Георгиевич – заведующий ожоговым отделением ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, главный внештатный комбустиолог МЧС России, д.м.н., доцент

Плешков Александр Сергеевич – врач-хирург ожогового отделения ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, главный внештатный комбустиолог МЧС России,

Под редакцией:

- главного врача ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора **Порханова Владимира Алексеевича**;
- ректора ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктора медицинских наук **Алексеевко Сергея Николаевича**;
- министра здравоохранения Краснодарского края, доктора медицинских наук, **Филиппова Евгения Федоровича**.

Рецензенты:

- Президент ФГБУ «НМИЦ детский ортопедический институт им. Г.И. ТУРНЕРА» Минздрава России, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, **Баиндурашвили Алексей Георгиевич**.
- заведующий кафедрой ортопедии, травматологии и ВПХ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, **Афаунов Аскер Алиевич**.

В руководстве представлены современные аспекты лечения больных с ранами различного генеза инновационными биологическими покрытиями. Данное руководство разработано в соответствии с профессиональными стандартами для врачей травматологов-ортопедов (Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 12 ноября 2018 г. N 698н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-травматолог-ортопед»), пластических хирургов (Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 июля 2020 г. N 482н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-пластический хирург») и хирургов (Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 26.11.2018 N 743н (ред. от 26.12.2018) «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-хирург»). Данное руководство может быть использовано студентами лечебного, педиатрического, медико-профилактического факультетов высших медицинских заведений, а также клиническими ординаторами.

Рекомендовано к изданию:

Заседанием Ученого Совета ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края № 1 от 11 февраля 2022 года.

Книга содержит 7 глав, 221 страница.

ISBN 978-5-6045973-8-5

Оглавление

Вступительное слово.....	4
Предисловие.....	8
Введение.....	9
Глава 1. Кожные эквиваленты: вчера, сегодня, завтра (И.М. Афанасов).....	10
Глава 2. Эволюция создания биополимерных наноструктурных материалов на основе хитозана для практики комбустиологии (Н.В. Островский).....	39
Глава 3. Актуальность применения биологических раневых покрытий в комбустиологии (С.Б. Богданов).....	78
Глава 4. Применение биопластических материалов в лечении хронических ран (В.В. Петрова, Г.А. Смирнов, М.Н. Аржелас).....	127
Глава 5. Лечение инфицированных ран различной этиологии с помощью биополимерных покрытий (С.Н. Пятаков).....	158
Глава 6. Гистоморфологическое обоснование применения биологических раневых покрытий (С.Б. Богданов, И.В. Гилевич, А.В. Каракулев, К.И. Мелконян, А.С. Сотниченко, А.А. Верёвкин).....	185
Глава 7. Двухслойные матрицы для регенерации кожного покрова (С.Г. Шаповалов, А.С. Плешков).....	209

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО



Проблема лечения ран различного генеза до настоящего времени остаётся одной из самых актуальных и сложных в современной клинической медицине. А ожоговый травматизм без преувеличения можно назвать современной травматической эпидемией густонаселенных городов и промышленно-развитых стран мира. Данные литературы свидетельствуют, что удельный вес ожогов среди всех видов травм составляет 10-12%. Ожоги продолжают оставаться одной из сложных проблем в современной медицине, которая требует современных подходов к решению.

Восстановление целостности кожных покровов у больных с ранами различного генеза является актуальным в современной медицине. По изучению данной проблемы выполнен ряд научных работ и исследований большой командой специалистов с разных регионов нашей страны, результаты которых отражены в данном руководстве. Использование клеточных технологий и разработка биологических раневых покрытий является перспективным направлением для улучшения результатов лечения ран, особенно пострадавших от ожоговой травмы с большими площадями поражения.

Мне приятно, что на Кубани продолжается разработка новых способов лечения ран различного генеза, и что это приходит в ежедневную практику специалистов незамедлительно, позволяя добиваться прогресса в лечении пациентов. Данные методы широко освещены в данном руководстве.

Авторы данного руководства наглядно представили свой клинический опыт, в виде выразительных иллюстраций и наблюдений. Представленное руководство привлечёт внимание не только студентов, ординаторов и хирургов различных специальностей, но и преподавателей медицинских вузов России.

Главный врач ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского»
министерства здравоохранения Краснодарского края,
Герой Труда Российской Федерации,
Лауреат Государственной Премии Российской Федерации,
Лауреат премии Правительства Российской Федерации,
Заслуженный врач Российской Федерации,
Лауреат премии Призвание, академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
Порханов Владимир Алексеевич



Данная книга является результатом совместного труда специалистов из разных городов России. Идя рука об руку, постоянно совершенствуя методы лечения больных, авторы руководства внедряют новые, высокотехнологичные методы лечения, и разрабатывают новые инновационные биологические раневые покрытия. Работа всех специалистов позволяет улучшить качество оказываемой помощи пострадавшим, а также делиться опытом с коллегами России и, пожалуй, всего мира.

Перед современной медициной стоят первостепенные задачи, такие как разработка эффективных методов оказания первой помощи пострадавшим, оптимизация алгоритмов маршрутизации, своевременное оказание высококвалифицированной и специализированной помощи. Но актуальность разработки новых технологий в лечении пациентов с дефектами кожи различного генеза остается острой и по сегодняшний день. Одним из таких направлений является создание аппликационных материалов.

Кубанская школа лечения больных с ранами различного генеза — это единое целое ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и ГБУЗ «НИИ ККБ№1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края.

Разработка технологии получения аппликационных материалов медицинского назначения является перспективным направлением. Современные раневые покрытия закрывают рану и лечат за счет введенных в них лекарственных препаратов. На развитие и расширение областей применения материалов медицинского назначения оказывают влияние научные исследования в области бионанотехнологий, открытия в междисциплинарных областях.

Уверен, что эта книга будет полезной врачам всех специальностей, кто сталкивается с лечением ран. Особенно интересна она должна быть для клинических ординаторов, аспирантов и студентов, а также научных сотрудников.

Министр здравоохранения Краснодарского края,
доктор медицинских наук,
Филиппов Евгений Фёдорович



Особенность данного руководства в приобретенном опыте научных работников и практикующих специалистов, накопленном в различных медицинских университетах и центрах России, по лечению ран различного генеза. Оказание помощи пациентам осуществляется в ожоговых, травматологических и хирургических отделениях. Оказание помощи мультидисциплинарной бригадой высококвалифицированных специалистов, позволяет выполнять оперативные вмешательства с применением передовых технологий из различных областей медицины. Это позволило максимально широко осветить вопросы хирургического лечения ран различного генеза в данной книге.

Руководство способно дать ответ специалистам по вопросам выбора тактики ведения и оперативного лечения.

Ожоги являются одними из самых сложных и тяжелых повреждений. Самые тяжелые пациенты нашего края направляются для специализированного и высокотехнологичного лечения в ожоговый центр ГБУЗ «НИИ Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского», являющийся клинической базой Кубанского государственного медицинского университета, где многие годы велась научная и практическая работа по совершенствованию помощи данной категории пострадавших.

Сотрудники медицинского университета продолжают разработку и совершенствование различных методов и способов лечения ран на современном высокотехнологичном уровне. Создание современных инновационных биологических покрытий позволяет оказывать специализированную и высокотехнологичную помощь в кратчайшие сроки.

Радует представленный в книге симбиоз специалистов из разных городов России, позволивший им совершенствовать методы оказания помощи с применением раневых покрытий и клеточных технологий. Материал будет интересен представителям многих хирургических специальностей: хирургам, травматологам-ортопедам, а также комбустиологам, специальность которых отсутствует в номенклатуре Минздрава РФ.

Данное руководство, несомненно, представляет интерес, как для практикующих врачей, так и для научных работников, аспирантов, клинических ординаторов и студентов.

Ректор ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
Алексеев Сергей Николаевич

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящее руководство посвящено кожным эквивалентам – биоинженерным конструкциям, заменяющим кожу, которые используются в лечении различных ран: ожогов, трофических и диабетических язв и других ран.

Цель руководства:

- привести классификацию кожных эквивалентов,
- осветить принципы их эффективности и механизмы работы,
- привести методики и особенности применения кожных эквивалентов,
- показать клинические примеры, где применение кожных эквивалентов является методикой выбора,
- обобщить опыт применения кожных эквивалентов для лечения ожогов, трофических и диабетических язв,
- обсудить перспективы развития и применения кожных эквивалентов.

Данное руководство разработано в соответствии с профессиональными стандартами для травматологов-ортопедов (Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 12 ноября 2018 г. N 698н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-травматолог-ортопед»), пластических хирургов (Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 июля 2020 г. N 482н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-пластический хирург») и хирургов (Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 26.11.2018 N 743н (ред. от 26.12.2018) «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-хирург»)). Руководство может быть интересно врачам других специальностей при лечении ран различного генеза, а также клиническим ординаторам по специальностям «травматология и ортопедия», «пластическая хирургия», «хирургия» и профилю «хирургия (комбустиология)».

Отличительной особенностью данного руководства является широкое освещение различных видов травм органов грудной клетки, а также способов их лечения, включая как открытые операции, так и современные высокотехнологичные эндоскопические вмешательства. Представлены как проверенные временем методы операций на сердце, сосудах, лёгких, костях и мягких тканях, так и новые, основанные на разработках авторов.

Руководство для врачей «Кожные эквиваленты» на сегодняшний день является актуальной научной литературой, необходимой в работе нескольких медицинских специальностей: травматология и ортопедия, комбустиология, пластическая хирургия, онкология. Материал, изложенный в руководстве позволит читателю научиться самостоятельно принимать решение в выборе способа лечения различных повреждений, применяя достижения тканевой инженерии.

Руководство содержит 221 страницу и состоит из 7 глав, введения, предисловия, и литературы, использованной авторами.

Отличительной особенностью данного руководства является широкое обобщение информации, накопленной из разных источников, и основанная на собственном опыте практическая направленность.

ВВЕДЕНИЕ

Кожные эквиваленты (КЭ) – это биоинженерные конструкции, заменяющие кожу, которые используются в лечении ожогов, язв различного генеза и других ран. Использование КЭ позволяет в ряде случаев вылечить рану консервативно и избежать аутодермопластики, в ряде – позволяет повысить эффективность АДП и качество ее отдаленных результатов, а в ряде – является единственной методикой выбора врача.

Кожные эквиваленты – представители сформированного в конце XX-начале XXI века рынка тканевой инженерии, который растет со скоростью 14%/год и достигнет 30 млрд долларов в 2027 г. Прогресс последних лет привел к появлению большого количества КЭ, которые разработаны и выпускаются с применением как клеточным технологий, так и подходов, не включающих использование клеток. Сегодня выпускаются КЭ, способные заменить как по отдельности эпидермис и дерму, так и их вместе. Каждый кожный эквивалент имеет свои преимущества и недостатки, а также особенности применения.

В настоящем руководстве мы представляем обзор достижений в области разработки заменителей кожи с акцентом на доступные в России кожные эквиваленты, а также опыт их применения для лечения ожогов и язв различного генеза.

Данное руководство написано содружеством авторов:

- ученых и промышленников, которые занимаются разработкой и производством кожных эквивалентов,
- практикующих хирургов, которые применяют кожные эквиваленты в лечении ожогов и язв различного генеза,
- что позволяет комплексно осветить текущую ситуацию и наметить перспективы развития этого направления на стыке тканевой инженерии и хирургии. Руководство способно дать ответ практикующим специалистам на вопросы выбора тактики ведения и лечения различных ран с применением самых современных методов.

Руководство предназначено для широкого круга врачей хирургического профиля: травматологов-ортопедов, хирургов, комбустиологов, пластических хирургов и др. Стиль изложения направлен преимущественно на практическое применение читателем полученных знаний. Авторы постарались максимально доступно объяснить выбор и подход к применению кожных эквивалентов на клинических примерах, взятых из собственной практики. Руководство снабжено большим количеством иллюстраций, подробно освещающих каждый этап лечения, что избавляет читателя от монотонного изучения текста, предлагая взамен своими глазами проследить этапы лечения конкретного пациента от начала операции до оценки отдаленных результатов. Коллектив авторов выражает надежду, что наша работа будет также интересной и полезной и студентам старших курсов, клиническим ординаторам, аспирантам, начинающим свою практическую и исследовательскую деятельность.

ГЛАВА I. КОЖНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

И.М. Афанасов

Кожа: строение и функции

Кожа – самый большой орган человека и млекопитающих, который служит защитным барьером на границе раздела между телом и окружающей средой. Площадь поверхности кожи взрослого человека составляет 1,5-1,8 м², а ее масса вместе с подкожной жировой клетчаткой достигает 17 % массы тела.

Кожа состоит из трех отделов (рис. 1.1):

- эпидермиса (*epidermis*),
- дермы (*dermis*),
- подкожной жировой клетчатки (*subcutis*), или гиподермы (*hypodermis*).

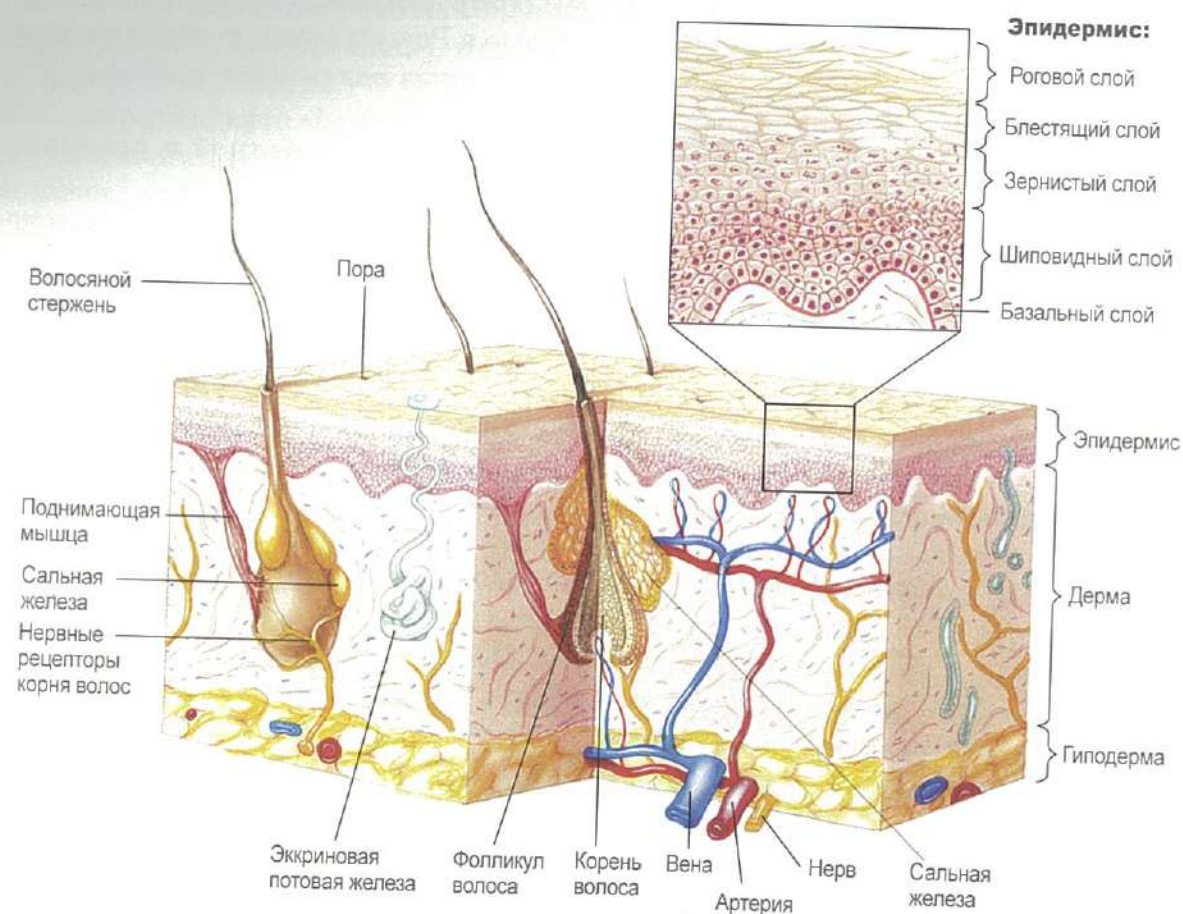


Рис. 1.1. Строение кожи.

Толщина кожи без подкожной жировой клетчатки колеблется от 0,8 мм в области век до 4-4,5 мм в области ладоней и подошв. Толщина гиподермы варьируется еще больше: от полного ее отсутствия на отдельных участках до 4-6 см в области живота у полных людей. Эпидермис – эпителиальная часть кожи, а дерма и гиподерма – соединительнотканые. В соединительнотканной части кожи располагаются нервы, кровеносные и лимфатические сосуды, мышцы. Кроме того, кожа имеет собственные придаточные образования, к которым относятся волосы, сальные и потовые железы, а также ногти.

Эпидермис (*epidermis*) представляет собой многослойный плоский эпителий, обладающий выраженной регенеративной способностью. Основные функции эпидермиса – барьерно-защитная и обеспечение диффузии химических веществ. Толщина его варьируется от 0,04 мм в области век до 1,6 мм в области ладоней и подошв. В эпидермисе выделяют пять слоев:

1. базальный (*stratum basale*),
2. шиповатый (*stratum spinosum*),
3. зернистый (*stratum granulosum*),
4. блестящий (*stratum lucidum*); и

5. роговой (*stratum corneum*), которые сформированы кератиноцитами, меланоцитами, клетками Меркеля, Лангерганса и Гренштейна.

Кроме того, в эпидермисе могут встретиться отдельные лимфоциты, а иногда и тканевые базофилы. В эпидермисе имеются множественные нервные окончания, а его питание осуществляется лимфой через расположенные между клетками межклеточные каналы, ориентированные перпендикулярно поверхности кожи. Сосудов в эпидермисе нет.

Эпидермис посредством базальной мембраны соединяется с дермой, выполняющей поддерживающую функцию и придающей эластичность коже. Дерма (*dermis*) состоит из 1) волокнистой соединительной ткани, 2) основного (аморфного) вещества, 3) клеточных элементов. Волокнистая соединительная ткань и основное вещество объединяются в межклеточное вещество. Дерма имеет толщину 1-2 мм (в 15-40 раз толще эпидермиса) и помимо основных своих компонентов содержит придатки кожи (волосы, сальные и потовые железы), кровеносные и лимфатические сосуды, мышцы и нервы. Волокнистая соединительная ткань дермы состоит из коллагеновых, эластических и ретикулиновых волокон и обеспечивает тургор кожи. Основное вещество представляет собой комплекс гликозаминогликанов, гликопротеидов и протеогликанов, а также содержит жиры, неорганические вещества и воду. Клеточные элементы дермы представлены фибробластами, тучными клетками, клетками эндотелия, а также, в незначительном количестве, лимфоцитами и эозинофильными лейкоцитами.

Подкожная жировая клетчатка анатомически представляет собой волокнистую соединительную ткань, соединенную в морфофункциональном единстве со скоплениями жировых клеток адипоцитов. Основная функция гиподермы – защита кожи от механических травм и разрывов – обеспечивается ее мягкостью и подвижным прикреплением к подлежащим тканям организма, а также функция теплового изолятора. Поскольку волокнистая ткань гиподермы является продолжением соединительнотканых волокон сетчатого слоя дермы, дерма и подкожная жировая клетчатка не имеют между собой четкой границы. Все компоненты кожи находятся в морфофункциональном единстве, обеспечивая множество ее физиологических функций.

49. Смирнов, С.В. Применение биотехнологий в лечении ожоговых ран : проблемы и перспективы (обзор литературы) / С.В.Смирнов, Е.А. Жиркова, М.В. Сычевский // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2011. – № 1. – С. 32-35.
50. Сухов, Т.Х. К вопросу о результатах аутодермопластики при некрэктомиях / Т.Х. Сухов, Ю.И. Тюрников, А.А. Евтеев // IV Съезд комбустиологов России : Тез. докл. – Москва, 2013. – С. 147-148.
51. Тюрников, Ю.И. Социально-этиологические аспекты ожогового травматизма / Ю.И. Тюрников, Е.Г. Горелова, Т.Х. Сухов // IV Съезд комбустиологов России : Тез. докл. – Москва, 2013. – С. 35-37.
52. Усов, В.В. Современные аспекты активного хирургического лечения больных с термическими ожогами / В.В. Усов, И.В. Рева, Т.Н. Обыденникова. – Владивосток: Медицина ДВ, 2005. – 144 с.
53. Филатов В.П. Пластика на круглом стебле. Вестник офтальмологии. 1917; 1(34): 149-158.
54. Фисталь, Э.Я. К вопросу о терминалогии и классификации в комбустиологии / Э.Я. Фисталь, Г.П. Козинец // I Съезд комбустиологов России : Материалы съезда. – Москва, 2005. – С. 32-33.
55. Фисталь, Э.Я. Пластическая хирургия : Учебное пособие / Э.Я. Фисталь, Г.Е. Самойленко. – Донецк: «Вебер», 2008. – 416 с.
56. Хунафин, С.Н. Способ аутодермопластики расщепленными перфорированными трансплантатами при ожогах / С.Н. Хунафин, Р.М. Зинатуллин, Т.Р. Гизатуллин, Р.Х. Гизатуллин // III Съезд комбустиологов России : Тез. докл. – Москва, 2010. – С. 217.
57. Чмырёв, И.В. Некрэктомия у обожженных: инновационные подходы при оказании специализированной медицинской помощи: автореф. дис. ... доктора. мед. наук / Чмырёв Игорь Владимирович – СПб., 2014. – 34 с.
58. Шаповалов, С.Г. Современные раневые покрытия в комбустиологии / С.Г. Шаповалов // «ФАР-Миндекс-Практик». – 2005. – № 8. – С. 38-46.
59. Шимановский, Ю.К. Операции на поверхности человеческого тела. / Ю.К. Шимановский – Киев, 1865; Военно-хирургические письма. Киев, 1868-1877.
60. Шлык, И.В. Патогенез, диагностика и лечение ингаляционной травмы у пострадавших с термическими поражениями : пособие для врачей / И.В. Шлык, К.М. Крылов, О.В. Орлова и др. – СПб.: СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2012. – 20 с.

ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ БИОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

В.В. Петрова, Г.А. Смирнов, М.Н. Аржелас

Введение

Лечение длительно незаживающих ран является актуальной хирургической проблемой, поскольку число больных с данной патологией остается по-прежнему высоким и за последнее время имеет неуклонную тенденцию к росту. Подобного рода осложнения ограничивают или полностью исключают возможность проведения реабилитационных мероприятий. Неизбежное удлинение сроков пребывания пациентов в стационаре приводит к значительному увеличению расходов на лечение и уход за больными, не гарантируя излечение.

Наибольшую сложность для врачей и пациентов представляют хронические раны среди лиц пожилого возраста. Увеличение средней продолжительности жизни с 65,34 до 73,34 лет в период с 2000 по 2019 г. в среднем по России (данные Федеральной службы статистики) приводит к увеличению пациентов старшей возрастной группы в стационаре – до 46% по данным отдельных ЛПУ. Данная категория пациентов характеризуется широким спектром сопутствующей соматической патологии. Это требует выработки максимально эффективных схем лечения, направленных на сокращение сроков госпитализации и улучшение конечного результата лечения.

Кроме того, остаются недостаточно изученными вопросы закрытия дефектов мягких тканей. Материал для заполнения дефектов тканей после очищения раны должен удовлетворять следующим требованиям: защищать рану от механического воздействия и проникновения инфекции извне, должен легко и безболезненно накладываться на рану, уменьшать травматизм и болевые ощущения при перевязках, стимулировать репаративные процессы и быть удобным в применении.

Устранение посттравматических и послеоперационных дефектов кожи и мягких тканей является на сегодняшний день сложной и одной из наиболее актуальных хирургических проблем. Выбор оптимального способа коррекции осуществляется в зависимости от размера раны, локализации, этиологии, патогенеза, сроков давности, наличия сопутствующей патологии, а также от опыта оперирующего хирурга. В условиях многопрофильного стационара постоянно приходится сталкиваться с заболеваниями и состояниями, для лечения которых необходим мультидисциплинарный подход.

Традиционно в условиях стационара применяют кожную пластику – расщепленными и полнослойными аутоаутодермопластикой. В изолированном виде аутодермопластика применяется чаще всего после выполнения хирургической обработки острых ран для закрытия обширных раневых дефектов кожного покрова.

Вместе с тем свободная кожная пластика расщепленными и полнослойными ауто-трансплантатами широко используется сегодня не только как самостоятельный метод лечения, но и в совокупности с использованием различных биодegradируемых пластических и гидрогелевых материалов. В ряде случаев сегодня биопластические материалы могут решить задачи, в которые ранее имелся только один выход – аутодермопластика.

Промышленно выпускаемые биопластические материалы интактны по отношению к тканям организма и создают в ране матрикс, являющийся основой для пролиферации клеток пациента и стимуляции процессов неангиогенеза. Среди них выделим материалы на основе следующих биополимеров: гиалуроновой кислоты, полилактида и его сополимеров, хитозана.

Продукты, содержащие хитозан, активно изучаются и применяются в регенеративной медицине и реконструктивной хирургии. В частности, хитозановое покрытие имплантатов (в частности, полипропиленовых сеток) позволяет осуществить более интенсивную адгезию и интеграцию имплантата в тканевые структуры [1]. При этом наиболее изученным является применение продуктов на основе хитозана для лечения ран, в том числе, как альтернатива аутодермопластике.

Одними из таких продуктов являются отечественные биополимерные материалы «ХитоПран», «ХитоПран с полипренолами» и «ГелеХит».

«ХитоПран» – это биопластический материал для лечения ран из электроформованных субмикронных волокон (диаметр 400-500 нм) на основе хитозана, плотность материала – 20-25 г/м². Хитозан – полимер природного происхождения, который получают из возобновляемого природного сырья – хитина, выделяемого из панцирей ракообразных (креветок, крабов, и др.), грибов или водорослей, обладающий рядом свойств: способствует заживлению ран, обладает умеренной гемостатической и антибактериальной активностью, активизирует макрофаги в очаге воспаления, связывает матриксные металлопротеиназы. Нановолокна в структуре продуктов линейки «ХитоПран» имитируют внеклеточный матрикс и способствуют адгезии и пролиферации клеток. «ХитоПран с полипренолами» дополнительно содержит полипренолы – группу уникальных природных биорегуляторов. Полипренолы – полиизопреноидные спирты, которые с помощью редуктазы CRB5A3 преобразуются в организме человека в долихолы. Структурное сходство полипренолов растений и долихоллов человека дает новые возможности воздействовать на более глубокие звенья патогенеза многих воспалительно-дегенеративных заболеваний. Полипренолы стимулируют выработку естественного интерферона, активизируют фагоцитарную активность макрофагов, повышают неспецифическую резистентность организма, ускоряют регенерацию поврежденных тканей, участвуют в биосинтезе гликопротеинов.

«ГелеХит» – это гидрогелевые (в форме дозатора в аппликаторе) раневые покрытия на основе биополимеров с противовоспалительным и ранозаживляющим действием, способные в кратчайшие сроки формировать защитный гелевый слой непосредственно в ране, что обеспечит конгруэнтное покрытие поверхности раневого ложа. Гелирование раны позволит предотвратить проникновение болезнетворных бактерий, обеспечить достаточный газо- и паробмен, а также длительное увлажнение формирующегося эпителия, что важно для преодоления патологического рубцевания раны.

В настоящей главе мы описываем наш опыт использования биопластических материалов и гидрогелевых покрытий в лечении хронических ран различной этиологии, генеза и локализации.

Хроническая рана

Определение

Единого определения понятия «хроническая рана» до сих пор не существует. В современной научной литературе до сих пор можно встретить термины «длительно не заживающая рана», «проблемная» или «сложная» рана, «трофическая язва». Однако только трофические язвы нижних конечностей по этиологическому фактору могут быть венозными, артериальными, на фоне диабетической нейропатии и ангиопатии, гипертоническими (синдром Марторелла), при системных заболеваниях (болезни крови, обмена веществ, коллагенозы, васкулиты, например, ливедо-васкулит), нейротрофическими, рубцово-трофическими, фагеденическими (прогрессирующая эпифасциальная гангрена); застойными (на фоне хронической недостаточности кровообращения), пиогенными, специфическими, инфекционными, малигнизированными (новообразования кожи), при токсическом эпидермальном некролизе Лайелла, при врожденных пороках развития сосудистой системы – ангиодисплазиях, лучевыми, артифициальными, развившимися вследствие воздействия физических факторов.

Единого временного критерия определения хронической раны также нет. Одни авторы хронической считают рану, существующую более 4 недель без признаков активного заживления. Исключение составляют обширные раневые дефекты с признаками активной репарации. Другие авторы считают хронической рану, не заживающую при адекватном лечении в течение 6 недель. В некоторых литературных источниках высказывается мнение, что хронической следует считать рану, не заживающую в течение 8 недель. Согласно определению специального заседания Европейского общества репарации тканей (Cardiff, Wales, сентябрь 1996), «хронической следует считать рану, не заживающую в течение периода, который является нормальным для ран подобного типа или локализации». Также существует мнение, что длительно незаживающая рана – это рана, репарация которой нарушена из-за неблагоприятных фоновых состояний.

В настоящей главе в разделе «Клинические примеры» мы приводим примеры эффективного консервативного лечения различных по происхождению хронических ран.

Классификация хронических ран

Первая классификация хронических ран была предложена в 1986 г. D.R. Knighton [2]:

- I стадия – поверхностные раны (поражение эпидермиса и дермы),
- II стадия – глубокие раны (поражение подкожной жировой клетчатки),
- III стадия – поражение фасций,
- IV стадия – поражение мышц,
- V стадия – поражение сухожилий, связок и костей,
- VI стадия – поражение органов и тканей полостей туловища.

В 2004 г. опубликована система оценки хронических ран MEASURE [3, 4], включающая в себя ключевые параметры, используемые при оценке и лечении таких ран: M (Measure) – измерение раны (длина, ширина, глубина и площадь), E (Exudate) – экссудат (количество и качество), A (Appearance) – внешний вид (раневого ложа, тип ткани и количество), S (Suffering) – болевой синдром (характер и интенсивность боли), U (Undermining) – деструкция (наличие или отсутствие),

R (Reevaluate) – наблюдение (регулярный контроль всех параметров), E (Edge) – край (состояние краев раны и окружающей кожи).

Как правило, условиями формирования хронической раны являются повторяющаяся травма (например, нейропатические язвы стоп у больных СД), ишемия, наличие хронической персистирующей местной инфекции, избыточная продукция протеаз в ране и сниженная активность факторов роста.

В 2015 году группой экспертов Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям разработана следующая классификация хирургических инфекций кожи и мягких тканей:

Таблица 1.
Классификация хирургической инфекции (РАСХИ, 2015)

Характер инфекции	Классификация по степени тяжести	Уровень поражения	Заболевания	Коды МКБ-10
1. Первичные	Неосложненные инфекции	1-й уровень – кожа	Фурункул и фурункулез Рожа	L02 A46
2-й уровень – подкожная клетчатка	Карбункул Гидраденит Неосложненный абсцесс Целлюлит Флегмона	L02 L73.2 L02 L08 L03		
Осложненные инфекции	2-й уровень – подкожная клетчатка	Некротический целлюлит	M79	
3-й уровень – поверхностная фасция	Некротический фасциит	M72.5		
4-й уровень – мышцы и глубокие фасциальные структуры	Пиомиозит Мионекроз	M60 A48		
2. Вторичные	Осложненные инфекции	Все уровни поражения	Укусы Инфекция области хирургического вмешательства Синдром диабетической стопы Инфицированные трофические язвы Пролежни Инфицированные ожоговые раны	W53-W59 T80-88 E10.5, E11.5 I83.0, I83.2 L89 T30

Этиология раневых инфекций

За последние годы под влиянием различных факторов, в первую очередь мощного селективного действия антибиотиков, произошли значительные изменения этиологии раневых инфекций. В настоящее время ведущими возбудителями являются:

- стафилококки (*S. aureus*, *S. epidermidis*);
- α, β, γ-гемолитические и негемолитические стрептококки;
- представители семейства Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp.);
- неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Moraxella* spp., *Flavobacterium*, *Achromobacter*).

Отчетливо прослеживается зависимость видового состава ран от их происхождения. Так, например, если в группе с острыми гнойными заболеваниями стафилококк в монокультуре выявляется в 69,5% случаев, то у больных с посттравматическими гнойными ранами, хроническими гнойными заболеваниями кожи и мягких тканей, а также у больных с гнойными ранами и развившимся сепсисом выявляются сразу несколько патогенных микроорганизмов в 31,5, 48,8 и 55,6% случаев соответственно. Остальную часть составляют представители семейства *Enterobacteriaceae* в монокультуре.

В последние годы значительно чаще из ран стали выделяться грибы (9,9%), что, по-видимому, связано с недостаточным вниманием к этой проблеме, отсутствием надежной профилактики грибковой инвазии.

Существенную роль в этиологии раневой инфекции играют также облигатные неспорообразующие анаэробные микроорганизмы, среди которых чаще всего встречаются *Bacteroides* spp., *Fusobacterium*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *F. nucleatum*, *P. melaninogenicus*. Удельный вес чистой неклостридиальной и смешанной аэробно-анаэробной микрофлоры также зависит от локализации и происхождения гнойной раны.

Патофизиология раневого процесса

Современная классификация фаз раневого процесса предложена М. И. Кузиным. Автор выделяет фазы 1) воспаления, 2) пролиферации, 3) регенерации (рубцевания).

Фаза воспаления

Первичный сосудистый ответ на травму развивается в течение 5–10 мин и начинается с интенсивной вазоконстрикции, что способствует гемостазу. После этого имеет место активная вазодилатация, которая обычно становится более выраженной примерно через 20 мин после травмы и сопровождается возрастанием капиллярной проницаемости. Считается, что гистамин является ключевым химическим медиатором, ответственным за вазодилатацию и сосудистую проницаемость. Вскоре после ранения наблюдается адгезия тромбоцитов в месте травмы. Функция тромбоцитов заключается в иницировании формирования сгустка для достижения гемостаза. Тромбоциты также содержат различные факторы роста и вазоактивные субстанции [5].

Процесс заживления раны начинается с того момента, когда в ране под действием плазменных факторов свертывания и тромбоцитарного звена гемостаза останавливается кровотечение. В ране и окружающих тканях формируется ацидоз вследствие нарушения кровоснабжения поврежденных участков и накопления органических кислот. Если нормальное значение рН внутренней среды организма 7,3, в ране рН может снижаться до 5 и даже ниже. При чрезмерном закислении в ране нарушаются процессы иммунной защиты, но, в целом, ацидоз в ране носит защитный характер, поскольку препятствует активному размножению микроорганизмов. Увеличение кислотности тканей приводит к их гидрофильности и параллельному увеличению проницаемости капилляров.

Параллельно с развитием ацидоза возникает и гиперкалиемия. Происходит активная экссудация в рану, что способствует ее очищению. Одновременные отек и набухание краев раны приводят к их сближению и совмещению, благодаря чему зона воспаления отграничивается от окружающей среды. Одновременно происходит склеивание краев раны при точном их сопоставлении благодаря выпадению фибрина на стенках раны. В ране происходит изменение метаболизма, обменные процессы сдвигаются в сторону катаболизма.

Одновременно наблюдается миграция клеток воспаления (макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоцитов) в рану. Моноциты считаются наиболее важным клеточным компонентом ранних фаз процесса раневого заживления. Активированные нейтрофилы выделяют свободные кислородные радикалы и лизосомные ферменты, включая нейтральные протеазы, коллагеназы и эластазы, которые помогают в борьбе с инфекцией и очищении раны [6]. Оксидоза препятствует чрезмерному накоплению токсинов. Липаза разрушает защитные оболочки микробных клеток и делает их доступными для действия других факторов защиты.

Параллельно в ране наблюдается и повышение сывороточных факторов защиты. Тем не менее, полиморфноядерные лейкоциты (ПМН) необходимы для защиты раны от инфекции, уничтожения бактерий и удаления девитализированных тканевых фрагментов. Для обеспечения бактериального киллинга ПМН посредством окислительных внутриклеточных механизмов необходимо адекватное напряжение кислорода.

Предполагается, что роль ПМН в первые 3 часа после ранения определяет течение раннего периода колонизации раны бактериями и последующего развития инфекции. ПМН имеют относительно короткий период жизни в острой ране и замещаются раневыми макрофагами, которые дифференцируются из циркулирующих моноцитов. Макрофаги – доминирующий тип клеток в популяции раневых лейкоцитов, они играют центральную регуляторную роль в хемотаксисе фибробластов, пролиферации и последующем синтезе коллагена. Секретируемые макрофагами факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), интерлейкины (IL) и фактор некроза опухолей (TNF), имеют большое значение в миграции и активации раневых фибробластов.

Отложение фибронектина создает в ране площадку, на которой мигрируют фибробласты. Фибронектин продуцируется в первые 24-48 ч после травмы. Популяция фибробластов становится доминирующей среди всех клеток в заживающей ране после того, как фаза воспаления идет на убыль.

Далее в большом количестве в ране начинают появляться лимфоциты. Хотя их роль в репаративном процессе до конца не изучена, считается, что лимфоциты

помогают процессу раневого заживления, секретируя цитокины, являющиеся митогенами и хемоаттрактантами для фибробластов, и одновременно способствуя очищению раны от старых нейтрофилов [7].

В конце фазы воспаления наблюдаются очищение раны от продуктов распада (если они имелись), плавный переход в следующую фазу.

Фаза пролиферации

Фаза пролиферации длится до 14-28 дней с момента ранения. Характеризуется преобладанием процессов гранулирования. Грануляции – это молодая соединительная ткань, которая содержит большое количество клеточных элементов, способных к пролиферации. Улучшается трофика тканей, происходит врастание новых капилляров во вновь образованные ткани, улучшаются процессы микроциркуляции, уменьшается отек тканей. Метаболические процессы опять сдвигаются в сторону анаболизма.

Фаза регенерации

В зависимости от того, как происходило заживление раны (первичным или вторичным натяжением), либо наблюдается эпителизация раны путем «наползания» эпителия с краев раны (происходит заживление под струпом или первичным натяжением), либо путем появления островков эпителизации по площади раны, либо формируется грубый соединительнотканый рубец (происходит заживление вторичным натяжением).

Эпителизация раневой поверхности является критерием успешного лечения раны и представляет собой ряд последовательных событий, включающих мобилизацию, миграцию, митоз и клеточную дифференциацию эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки, непосредственно прилежащие к ране, стимулируются к началу миграции после устранения контактного ингибирования. В результате их рост идет в направлении от прилежащих интактных эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки продвигающегося переднего края начинают увеличивать скорость митозов и продолжают покрывать раневую поверхность до встречи с эпителиальными клетками противоположного края раны. С этого момента дальнейшая клеточная миграция прекращается благодаря феномену контактного ингибирования.

Особенности течения раневого процесса в хронической ране

При длительных или постоянных неблагоприятных воздействиях раневой процесс приобретает хроническое течение. Обычно так протекают гнойно-некротические осложнения синдрома диабетической стопы, пролежни, венозные трофические язвы и язвы ишемического генеза. Для подобных патологических состояний характерно наличие признаков сразу всех трех фаз раневого процесса. Дно хронической раны одновременно покрыто фибрином и грануляциями, возможно также наличие участков некроза тканей и гнойного отделяемого. Грануляции обычно вялые и бледные. Края раны и ткани вокруг уплотнены. Может иметь место краевая эпителизация. Патология хронических ран, сложна и разнообразна, но все они имеют одну общую особенность – длительно протекающее воспаление, которое приводит к обширному повреждению ткани и препятствует заживлению.

Уникальная особенность заживления хронической раны – феномен раневой контракции. Хотя контракция имеет большое значение в уменьшении размеров раны, этот процесс носит беспорядочный характер и может привести к дезорганизации струк-

турной интеграции, потере функции и косметическому дефекту. Раневая контракция начинается примерно с конца первой недели после образования раны. В это время часть раневых фибробластов трансформируется в специализированные клетки, которые содержат α -гладкомышечный актин (нормальный фибробласт содержит β - и γ -актин). Эти специализированные клетки называются миофибробластами. Миофибробласты способны к прочной фиксации посредством десмосом и прилипания.

Так как миофибробласты фиксируются между собой и к краям раны, подлежащая грануляционная ткань сокращается, стягивая края раны. Одновременно синтезируется коллаген и образуются поперечные связи между волокнами, формируя ригидное раневое ложе [8]. Существуют различные мнения о роли миофибробластов в процессе раневой контракции. В ряде исследований показано, что миофибробласты присутствуют в контрактирующих ранах в высокой концентрации и с высокой экспрессией α -гладкомышечного актина после завершения контракции раны. Это обычно наблюдается на 12–15-е сутки после ранения [9].

Экспрессия гладкомышечного α -актина также связана с иницированием клеточного апоптоза (программированной клеточной смерти) и может отражать терминальные процессы дифференцировки [10]. Экстрацеллюлярный матрикс сам способен к контракции в отсутствие миофибробластов, особенно если содержание коллагена типа III высокое, в присутствии некоторых факторов роста [11]. Действуют ли эти механизмы целиком *in vivo*, пока не ясно.

Трансформация фибробластов в миофибробласты иницируется TGF- β и механическими стимулами, генерируемыми от сил, препятствующих раневой контракции [7]. Когда силы, противодействующие раневой контракции, ослабевают, клеточная поверхность фибронектина высвобождается, рецепторы на клеточной поверхности миофибробластов становятся малочувствительными к факторам роста, и клетки возвращаются в нестимулированное состояние. Хотя точный механизм этого процесса неизвестен, предполагается, что он связан с циклическим аденозинмонофосфат-протеинкиназа А путем [12].

Апоптоз раневых фибробластов наблюдается после того, как останавливается раневая контракция. Апоптоз миофибробластов имеет место, даже если в рану добавляются факторы роста [13, 14]. Раневая контракция продолжается и после заживления раны. Эпителизация раны сама по себе не может остановить процесс раневой контракции.

Кроме раневой контракции, хронические раны отличаются от острых количеством грануляционной ткани, которая состоит из многочисленных капилляров и поддерживающего матрикса, богатого фибробластами, воспалительными клетками, эндотелиальными клетками, перицитами и миофибробластами. Первичным стимулом для неоваскуляризации грануляционной ткани является сосудистый эндотелиальный фактор роста и основной фактор роста фибробластов [15]. Когда в эксперименте эпителиальный фактор роста удаляли из ран, наблюдалось почти полное отсутствие грануляционной ткани. Кроме того, когда эндотелиальные клеточные поверхностные интегрин блокируются специфическими ингибиторами-пептидами либо антителами антиинтегринами, раневой ангиогенез останавливается и нормальное раневое заживление прекращается.

С прогрессированием раневого заживления грануляционная ткань превращается из высокоvascularизированной, богатой клеточными элементами ткани в относительно аваскулярный и бесклеточный матрикс коллагена. Предполагается, что апоптоз – это механизм, посредством которого клетки, присутствующие в грануляционной ткани, удаляются из раны [14, 16]. После заживления раны все

большее число клеток обнаруживается на различных стадиях апоптоза. Нарушение этого процесса приводит к образованию хронической раны с большим количеством клеточных элементов и формированием выраженной рубцовой ткани. Подобное часто наблюдается в ожоговых ранах, которые остаются открытыми более трех недель, когда формируется рубцовая контрактура или гипертрофический рубец.

Сегодня в сообществе разработчиков современных изделий для лечения ран и врачей идет поиск продуктов, которые позволят решить эту задачу на качественно новом уровне. Ниже мы описываем наш опыт применения биопластических материалов из биополимеров и перспективы создания продуктов для лечения длительно незаживающих ран.

Принципы лечения хронических ран

Лечение хронических ран представляет достаточно сложную клиническую проблему и должно проводиться сразу в нескольких направлениях, с одновременным воздействием на различные механизмы патогенеза. В патогенезе мы можем выделить местные (локальная анатомия, объем, глубина и качество поврежденных тканей, наличие инфекционного агента, артериальное кровоснабжение, микроциркуляция, венозный/лимфатический отток, иннервация) и системные (общее состояние, сопутствующие заболевания, возраст, особенности метаболизма, действие лекарственных препаратов) факторы.

Соответственно, лечение пациента с хронической раной должно проводиться на трёх уровнях – местное лечение, коррекция трофики тканей в зоне раны и системная терапия. Если повреждающие факторы не устранены, хронические раны даже при интенсивном лечении длительно не заживают, а после заживления часто рецидивируют.

Таблица 2.

Основные направления лечения пациента с хронической раной

Местное лечение	Коррекция трофики тканей	Системная терапия
Хирургическая обработка	Улучшение артериального кровотока и венозного оттока	Антимикробная терапия согласно данным бактериологического исследования
Гидрохирургическая обработка	Лечение периферической нейропатии	Компенсация сопутствующих заболеваний
Ультразвуковая кавитация	Устранение скелетных деформаций	Коррекция метаболических нарушений
Терапия отрицательным давлением	Механическая разгрузка	Нормализация водно-электролитного баланса
Повязки, соответствующие фазе раневого процесса	Физиотерапия	Коррекция гемостаза и реологии крови
		Коррекция иммунного статуса

Лечение хронических ран должно быть комплексным и соответствовать принципам индивидуального подхода. Одни и те же препараты, используемые у различных категорий пациентов со сходными по клинической картине ранами, могут иметь разную эффективность.

Одной из важнейших составляющих в комплексном лечении хронических ран в современных условиях является местная терапия, поскольку большое значение для заживления такого рода ран имеет стимулирование процессов пролиферации и регенерации тканей, выбор оптимальных способов и методик окончательного закрытия раневых дефектов.

Местное лечение любой раны обязательно необходимо начинать с тщательной адекватной хирургической обработки. Препятствиями к репаративным процессам являются фибриновый налет, наличие очагов некрозов и лизиса мягких тканей, периоститов, остеонекрозов, секвестров, обильная экссудация или полное ее отсутствие, наличие патологических грануляций. Присутствие в ране хотя бы одного из вышеперечисленных признаков делает невозможным процесс заживления.

В настоящее время имеется возможность значительно сократить длительность системной антибактериальной терапии за счет активного внедрения в практику лечения ран под повязками с современными препаратами, ориентированными не только на фазу раневого процесса, но и на видовой состав микроорганизмов ран. Такая тактика при своевременном адекватном хирургическом вмешательстве и лечении правильно подобранными препаратами для местной терапии позволяет локализовать гнойный процесс, избежать генерализации инфекционного процесса. Наибольшие перспективы в лечении хронических язв связаны с использованием раневых повязок и препаратов нового поколения. Использование современных препаратов для местного лечения ран на всех этапах комплексного лечения позволяет сократить сроки системной антимикробной терапии, избежать развития побочных явлений, значительно уменьшить расходы на дорогостоящие антибактериальные препараты, избежать формирования резистентности микрофлоры к используемым системным антибиотикам.

Используемые в настоящее время средства для лечения ран представлены в следующих формах выпуска:

1. растворы (и прекурсоры),
2. мази и кремы,
3. раневые препаратосодержащие покрытия на твёрдом неабсорбируемом носителе, часто на сетчатой основе,
4. многокомпонентные многослойные повязки пролонгированного действия,
5. Гелевые и гидрогелевые раневые покрытия и наполнители, в том числе био-резорбируемые;
6. кожные эквиваленты: биопластические материалы, ацеллюлярные матриксы, лоскуты с клеточным компонентом¹.

Ввиду многообразия видов хронических ран и существенного различия в задачах местного лечения для каждой из фаз раневого процесса все вышеперечисленные продукты не только не теряют своей актуальности, но и регулярно обновляются их ассортимент. Так для растворов антисептиков многочисленные исследования указывает на существенную потерю антибактериальной эффективности

¹ Подробнее см. Главу 1 настоящей книги.

хлоргексидина (мирамистина), при этом для ран с выраженными признаками контаминации анаэробной флорой препаратом выбора до сих пор остаётся перекись водорода. При этом относительно новым препаратом на рынке является «Пронтосан», отличительной особенностью которого является способность разрушать бактериальные биоплёнки.

Широко представленные на рынке мази и кремы способны решать различные задачи. Мази на полиэтиленгликолевой основе: левомеколь, стелланин, диоксиновая, – являются препаратами выбора для лечения острого гнойного процесса за счёт прямого антибактериального действия, разрушения биоплёнок и сорбции экссудата. «Народный препарат» мазь Вишневского при применении по показаниям качественно стимулирует заполнение раневой полости грануляционной тканью. Жирорастворимые мази и кремы, содержащие факторы роста, эффективно стимулируют эпителизацию раны.

Раневые покрытия на сетчатой основе способны работать в ранах на различной фазе раневого процесса в зависимости от нанесённого препарата. Форма выпуска отличается удобством применения, пролонгированным действием, минимальной адгезией к раневой поверхности. Многокомпонентные повязки используются последовательно в зависимости от фазы раневого процесса. За счёт многослойной основы данные повязки хорошо сорбируют и удерживают избыток экссудата, сохраняют влажную среду и оптимальный pH на границе поверхностей. Гидрогелевые покрытия в зависимости от состава могут либо обеспечивать очищение раны посредством аутолиза, либо обладать ранозаживляющим эффектом. В том и другом случае гидрогели обеспечивают влажную среду для ведения раны.

Наиболее современным решением является применение бесклеточных кожных эквивалентов². Это биодеградируемые покрытия, имитирующие до известной степени строение и функцию кожи, которые временно ее заменяют и замещаются собственной кожей с течением времени, при этом замещение собственными тканями по времени совпадает со сроком резорбции биопластического материала. Их применяют в фазах пролиферации и регенерации, данные материалы способны решить задачи, с которыми иные перевязочные средства не справляются на должном уровне. Основой таких материалов являются в подавляющем большинстве случаев, биополимеры: коллаген, фиброин шелка, гиалуроновая кислота и ее соли, хитозан, полимолочная кислота и ее сополимеры. В ряде случаев материалы этого класса способны заменить аутодермопластику.

Опыт лечения хронических ран в Клинике высоких медицинских технологий с применением биопластических материалов и гидрогелевых покрытий.

В Клинике Высоких медицинских технологий нами за 2017-2021 г проведено лечение 216 пациентов с язвами различного генеза с применением биопластических и гидрогелевых материалов. При этом к аутодермопластике для лечения трофических язв прибегали лишь в пяти случаях. Несмотря на широкое распространение аутодермопластики во многих хирургических клиниках, у этой категории пациентов этот метод не всегда эффективен в силу ряда факторов:

² В настоящей Главе используются термины «биопластические материалы» и «бесклеточные кожные эквиваленты» – суть одно и то же.

Кожа в донорских участках зачастую имеет такие же поражения, как в области язвенного дефекта, так как поражение носит системный характер.

Область дефекта может находиться в таких анатомических областях, которые имеют уникальное строение кожи, и кожа донорских зон для трансплантации непригодна, например, в области ладоней и подошв.

Раневой дефект имеет очень большую площадь и объем, соответственно взять аналогичный трансплантат из донорских областей не представляется возможным, особенно учитывая коморбидный фон пациента.

Аутодермопластика может оказаться несостоятельной, а запас «кожи» не безграничен.

Дном хронической раны может оказаться костная ткань или имплантат, на который пересаженный лоскут не приживется.

Решение данной проблемы нашлось относительно недавно: начиная с 2010 года в России изменился подход к лечению гнойно-некротических осложнений в комплексном хирургическом лечении данной категории пациентов — появилась альтернативная методика лечения — наноструктурированные матрицы и материалы на основе биополимеров, в особенности хитозана и коллагена.

Такие материалы оказались достаточно эффективными при лечении следующих сложных категорий хронических ран:

- послеоперационные раны, возникшие в ходе гнойно-некротических осложнений после оперативных вмешательств,
- синдром диабетической стопы, раны на фоне варикозной болезни вен нижних конечностей, осложненные хронической венозной недостаточностью,
- раны при осложнениях срединной стернотомии,
- гнойно-некротические осложнения имплантационных пластик, в частности вентральных грыж, которая без должного лечения приводит хирурга к необходимости удаления сетчатого эндопротеза.

Для лечения вышеуказанных ран необходим стимулирующий эпителизацию компонент, который может включать как материалы, имитирующие структуру внеклеточного матрикса, так и факторы роста, так и клеточные компоненты, активирующие неогенез, синтез коллагена и др. Как отмечено в Главе 1, доступными из данной категории продуктов являются биопластические материалы, в то время как продукты с факторами роста (за исключением препаратов EGF «Эбермин» и «Эберпрот») и с клеточными компонентами находятся на стадии разработки с еще не сложившейся регистрационной логикой.

В целом уже сейчас использование биопластических материалов является одним из важнейших направлений современной реконструктивной хирургии. Они представляют собой биodeградируемые твердые материалы, которые фактически временно заменяют кожу и активно внедряются и используются в хирургической практике: для лечения ожогов и острых чистых ран. Биопластические материалы необходимо применять в третью фазу раневого процесса, то есть, репаративную. Они способствуют быстрому росту качественной грануляционной ткани, стимулируют процесс эпителизации раны, ускоряют процесс формирования рубца. Благодаря данной группе медицинских изделий в настоящее время имеется возможность значительно сократить сроки заживления хронических ран, тем самым убрать необходимость в повторной операции [7].

В этой главе мы представляем результаты применения биопластических материалов на основе хитозана линейки «ХитоПран» и гидрогелевых раневых покрытий «ГелеХит». При использовании препаратов хитозана отмечается отсутствие предварительной подготовки материала. Материалы на основе хитозана могут быть использованы на раневых дефектах любой конфигурации, не мигрирует и не вызывает болевых ощущений и не требует частой смены повязок — не чаще 1 раза в неделю. Они не требуют высоких экономических затрат.

Главные преимущества инновационных материалов на основе хитозана можно подразделить на 3 группы.

1. Клинические:

- сокращение сроков заживления ран в 2-4 раза (в зависимости от этиологии, размера и локализации раны сроки колеблются от 21 до 60 дней),
- возможность производить перевязки 1 раз в 5-7 дней,
- при лечении отмечается значительное снижение болевых ощущений,
- быстрое стихание симптомов раневого воспаления,
- формирование полноценной, хорошо васкуляризованной грануляционной ткани на месте дефекта,
- возможность лечения хронических ран даже при наличии полостей и «карманов»,
- рецидивирование хронических ран, пролеченных с помощью данных препаратов практически не наблюдалось,
- в ране с применением препаратов не отмечалось роста патогенной микрофлоры в ране и присоединения вторичной инфекции,
- достигнутые косметические и функциональные результаты лечения сохраняются у пациентов при наблюдении в отдаленные сроки.

2. Морфологические:

- создание матрицы для направленной тканевой регенерации,
- активизация образования собственного коллагена,

3. Социально-экономические:

- при использовании препаратов хитозана в более ранние сроки появляется возможность начать полный комплекс лечения основного заболевания,
- при наличии длительно незаживающих ран при их использовании нормализуется социальная адаптация пациента и его эмоциональный фон,
- открываются широкие возможности для сокращения сроков стационарного лечения и быстрого перевода пациента на амбулаторное лечение,
- возможно получение положительного результата даже после однократного применения препарата.

Методика применения

Выбор «ХитПрана» или «ГелеХита» определяется конфигурацией раны. При плоскостных ранах целесообразно использовать препарат «ХитПран» в форме мембраны. При глубоких ранах небольшой площади, но объемных, а также при небольших ранах, но значительных по глубине и сложной формы хорошо подходит гелевая форма «ГелеХит».

Методика применения во многом сходна. Перед применением и «ХитПрана», и «ГелеХита» необходимо убедиться в том, что рана находится в репаративной фазе. Рана должна быть чистой, то есть не иметь мутного экссудата, налетов фибрина, неприятного запаха, поверхность раны должна быть блестящая, розового/светло-красного цвета, желательна наличие состоятельных грануляций. Наличие патологических или избыточных грануляций является противопоказанием к применению препаратов хитозана и требует устранения.

Наличие условно-патогенной флоры или патогенной флоры в титре 10^3 в ране противопоказанием к применению препаратов не является. Перед применением рана обрабатывается раствором антисептика (Октенисепт, Лавасепт, Пронтосан). Применение раствора перекиси водорода 3% нежелательно, так как повреждаются грануляции. Удаляются остаточные налеты фибрина (желательна обработка поверхности раны ложкой Фолькмана).

Поверх материалов на основе хитозана рекомендовано использовать атравматические покрытия для предотвращения впитывания в фиксирующий бинт или в асептическую наклейку. «Сендвич «ХитоПран»-атравматическое покрытие» или «ГелеХит»-атравматическое покрытие» заклеивается асептической наклейкой или фиксируется бинтом и не требует последующего увлажнения. Срок нахождения «сендвича» в ране составляет 5-7 суток. Начиная со вторых-третьих суток лечения, материал на основе хитозана начинает частично растворяться в ране и частично впитывается в дно и стенки раны. На 2-3 сутки необходима смена бинта или наклейки, **без обработки раневой поверхности!** Далее поведение материалов на ране различно.

«ХитоПран»: на 5-7 сутки бинт и атравматическое покрытие снимаются, рана аккуратно (!) просушивается марлевой салфеткой. Дно и стенки раны могут быть покрыты налетами, напоминающими фибрин, либо покрыты биологической сухой корочкой. Категорически недопустима грубая хирургическая обработка раны – удаление налетов, применение растворов антисептиков, так как при этом повреждается вновь образованный коллагеновый матрикс. На неэпителизированные участки повторно накладывается «ХитоПран», поверх него атравматическое покрытие и фиксирующий бинт. Как правило, 2-3 перевязок хватает для полного излечения раны.

«ГелеХит»: на 5-7 сутки наблюдается уменьшение объема раны и уменьшение объема препарата в ней – рана заживает, «ГелеХит» постепенно резорбируется и замещается собственными тканями. При необходимости, особенно в случаях больших по объему ран, повторно наносится гель «ГелеХит», поверх него – атравматическое покрытие и фиксирующий бинт. Как правило, 2-4 перевязок хватает для полного излечения раны.

Клинические примеры

Пример А.

В августе 2018 в хирургическое отделение Клиники высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова поступил пациент с первично множественным раком толстой кишки. По данным гистологического исследования, высококодифференцированная аденокарцинома восходящей ободочной кишки, кишечный тип, с очаговой инвазией в подслизистую основу (до 1000 мкм). На фоне предшествующей латерально распространяющейся тубулярно-сосочковой аденомы с очагами

интраэпителиальной неоплазии высокой и низкой степени низкодифференцированная аденокарцинома нисходящей ободочной кишки, кишечный тип, с микроинвазией в подслизистую основу (до 500 мкм). На фоне предшествующей латерально распространяющейся тубулярно-сосочковой аденомы с очагами интраэпителиальной неоплазии высокой и низкой степени.

13.08.18 в плановом порядке выполнена лапароскопически ассистированная правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза. 16.08 в связи с развитием клиники несостоятельности анастомоза была выполнена релапаротомия, резекция илеотрансверзоанастомоза, санация и дренирование брюшной полости. 17.08 произведена программная релапаротомия, формирование концевой илеостомы. На 5-е сутки послеоперационный период осложнился серозным перитонитом, нагноением послеоперационной раны, развитием неполной эвентрацией тонкой кишки. Состояние пациента тяжёлое. Тяжесть состояния больного обусловлена течением послеоперационного периода, нарушениями водно-электролитного обмена, почечной недостаточностью.

Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Перистальтика кишечника ослаблена. Газы отходят. По илеостоме 1400 мл кишечного содержимого без включений. Диурез достаточный на фоне стимуляции. В анализах крови присутствуют признаки системной воспалительной реакции: Нв – 123 г/л; Ег – $4,4 \cdot 10^{12}$ /л; Нт – 0,35; Le – $18 \cdot 10^9$ /л; Тг – $612 \cdot 10^9$ /л; К – 4,8 ммоль/л, Na – 137 ммоль/л, мочевины – 18 ммоль/л; креатинин – 175 мкмоль/л; МНО – 1,18; фибриноген – 5,4 г/л.

Status localis: Рана передней брюшной стенки по средней линии выше и ниже пупка размерами 18,0 x 8,0 x 3,0 см, дно раны представлено фиксированной петлей тонкой кишки, покрытой рыхлым налетом фибрина. Петля кишки плотно фиксирована также к краям раны. Умеренный отек, инфильтрация, гиперемия краев раны. Из раны отмечается мутное светлое отделяемое без запаха.

Учитывая тяжесть состояния, обусловленную синдромом системной воспалительной реакцией, выраженной интоксикацией, почечной недостаточностью, было принято решение о консервативном ведении. С момента поступления больного в отделение реанимации начата антибактериальная терапия (Лендацин – 2 г/сут в/в, Тиенам – 1 г/сут в/в, Метронидазол – 200 мг/сут в/в и антифунгиальная терапия (Флуконазол – 200 мг в/в), коррекция электролитного баланса (инфузионная терапия). Пациент получал смешанное питание (Кабивен Централ 1540 мл, Нутризон 500 мл), муко- и бронхолитики (Беродуал 15 кап. ингаляционно, Лазолван – 12 мл), проводилась антикоагуляционная терапия (Клексан – 0,4 п/к), профилактика стресс-язв (Квамател – 40 мг), нефротропная терапия (Лазикс под контролем диуреза), антипиретики по необходимости.

Местное лечение послеоперационной раны производилось посредством повторных хирургических обработок, санаций и деконтаминации с применением местных антисептиков («Октенисепт», «Пронтосан»), современных раневых покрытий для адсорбции отделяемого, удаления фибрина, стимулирования роста грануляционной ткани и репаративных процессов («Hydrotac», «Medisorb», «Гидросорб-гель», «Пронтосан-гель», «ВоскоПран с левомеколем», «ВоскоПран с метилурацилом»).

Через 7 суток пациент был переведен из реанимации в хирургическое отделение, где было продолжено комплексное лечение. После стабилизации состояния больного, купирования воспалительных процессов в ране пациент был выписан на амбулаторное лечение.



Рис. 4.1. Раневой дефект (А), этапы его закрытия (Б, В), 1-е сутки.

При наличии ран передней брюшной стенки после эвентрации реконструктивные операции рекомендуется проводить после выздоровления пациента [3]. После проведенного стационарного лечения послеоперационная рана имела следующие параметры: рана передней брюшной стенки по средней линии выше и ниже пупка размерами 9,5 x 4,0 x 1,0 см, дно раны представлено фиксированной петлей тонкой кишки, покрытой полноценной грануляционной тканью. Края раны ригидны, частично фиксированы к кишечной стенке (рис. 4.1).

Отделить мягкие ткани передней брюшной стенки от стенки кишки без нарушения целостности последней было технически невозможно. Для завершения 3-й стадии раневого процесса было принято решение о пластическом закрытии раневого дефекта с использованием биопластического материала. Для пластического закрытия раневого дефекта были использованы биопластические материалы «ХитоПран» и «ХитоПран с полипренолами». Перед наложением биопластического материала произведена санационная обработка раны раствором «Октинесепт». Биопластические материалы укладывали таким образом, чтобы они полностью закрывали раневую поверхность и выступали за края раны на 1 см. На верхнюю половину раны был наложен «ХитоПран с полипренолами», а на нижнюю половину – «ХитоПран» из нановолокон хитозана (рис 4.1б). Оба «ХитоПрана» укрыты сетчатым атравматическим раневым покрытием «Парапран с хлоргексидином» (рис 4.1в), накрыта стерильной марлевой салфеткой и фиксирована пластырем. Экспозиция биопластических материалов составила 7 суток.

На 7-е сутки произведена смена верхних слоев повязки («Парапрана», марлевой салфетки и пластыря). Рана передней брюшной стенки 6,8 x 2,7 см, чистая, заполнена зрелой грануляционной тканью, ширина краевой эпителизации до 0,5 см в верхней половине раны, а в нижней половине – до 0,3 см (рис 4.2а). Повторное наложение «ХитоПрана» не производилось, 1 раз в 2 дня выполнялись перевязки с кремом «Дермазин».

Динамика эпителизации раневой поверхности представлена на рис 4.2б-г. На 21-е сутки рана закрылась сухим струпом, на 28-е сутки наступила окончательная эпителизация. Качество рубца оценено по Ванкуверской шкале и составило 5 баллов. Отмечается, что эпителизация в верхней половине раны (там, где был использован «ХитоПран с полипренолами») происходила быстрее – полноценный рубец на верхней части раны сформировался в среднем на 7 суток раньше, чем на нижней.

Результаты:

1. Морфологически «ХитоПран» и «ХитоПран с полипренолами» сходны с тканями реципиента и представляют собой мягкий пластичный материал, состоящий из субмикронных волокон. Это имитирует структуру внеклеточного матрикса, создает оптимальные условия для первичной адгезии, миграции и пролиферации клеток, а также обеспечивают поддержку ключевых физико-химических параметров газообмена и гидробаланса.

2. Свойства основного компонента биопластических материалов – хитозана: биосовместимость, биodeградируемость, иммуностимуляция, умеренное бактериостатическое и гемостатическое действие.

3. Наблюдаемое в данном клиническом случае эффективное действие «ХитоПрана с полипренолами», а именно сокращение сроков эпителизации может быть связано с антиоксидантным эффектом полипренолов. Так же действие полипренолов направлено на подавление развития воспалительных процессов за счет блокирования окислительных реакций в зоне воспаления.

Пример Б.

Пациентка С., 36 лет обратилась за медицинской помощью 13.02.2019 г. в клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова с диагнозом:

- обширная послеоперационная рана задней поверхности левой голени и подошвенной поверхности левой стопы;
- сахарный диабет 1 типа, тяжелое течение, декомпенсация;
- диабетическая нефропатия.

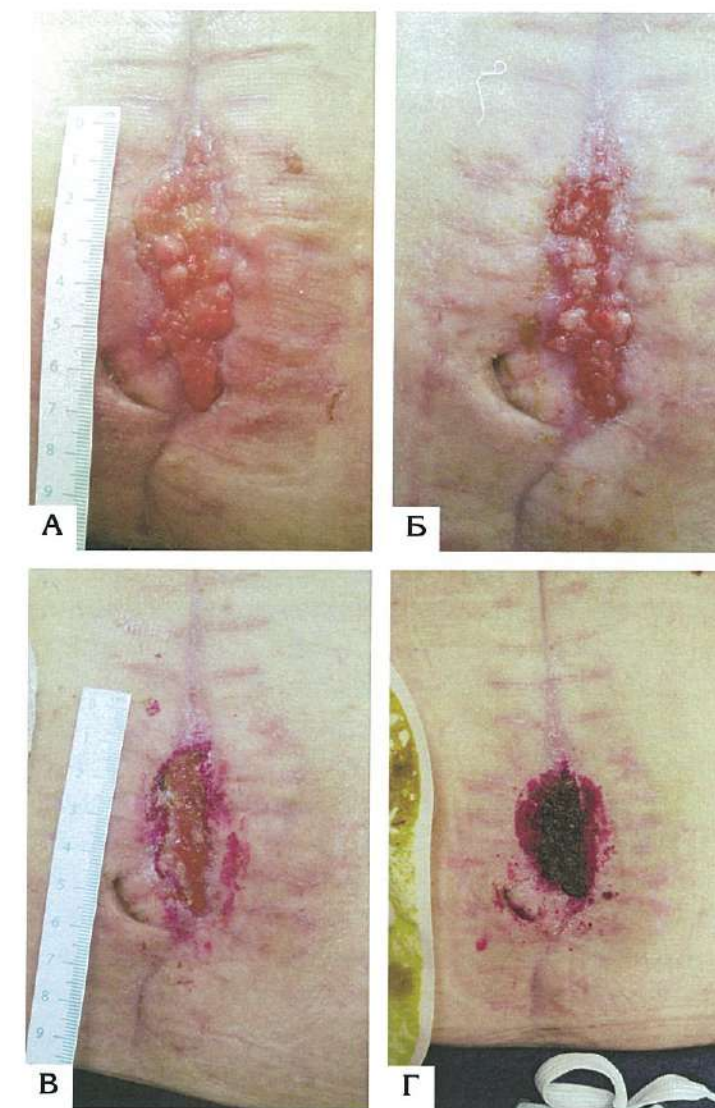


Рис. 4.2. Состояние раны А) на 7-е сутки, Б) на 14-е сутки, В) на 21-е сутки, Г) на 28-е сутки.

- ХБП 5 ст., корр.
- ПАПД с января 2015 года, гемодиализ с мая 2015 года.
- Диабетическая пролиферативная ретинопатия.
- Диабетическая ангиопатия.
- Диабетическая полинейропатия нижних конечностей.
- Хроническая анемия смешанного генеза средней степени тяжести.
- Азотемия.
- Вторичная артериальная гипертензия.
- Хронический вирусный гепатит «С».
- Хронический гастродуоденит вне обострения.
- Язвенная болезнь.
- Хроническая язва желудка.
- ЖКБ. Калькулезный холецистит вне обострения.

Обширный раневой дефект образовался в ходе хирургического лечения гнойного левостороннего ахиллобурсита, некротической флегмоны задней поверхности левой голени и подошвенной поверхности левой стопы, включая левую пяточную область. Учитывая статус пациента, наличие такого количества заболеваний проведение аутодермопластики нерезультативно и может привести не только к незакрытию раневого дефекта, но и к осложненному заживлению донорской раны.

При осмотре на задней поверхности левой голени имеется послеоперационная рана 28х5х1 см, дно и стенки раны покрыты налетом фибрина, рост грануляционной ткани практически отсутствует, в левой пяточной области и на подошвенной поверхности левой стопы имеется рана 14,0х9,0х1,5 см с краевым некрозом (до 1,5 см) кожи и подкожной клетчатки, стенки раны покрыты рыхлым налетом фибрина, в дне раны - поверхность пяточной кости без признаков некротических изменений, роста грануляционной ткани нет.

Произведена вторичная хирургическая обработка ран, некрэктомия в пределах неизмененных тканей. Наложена повязка с раневым покрытием «HydroTac».

С целью профилактики осложнений начата антибактериальная терапия линкомицином в дозе 500 мг два раза в сутки перорально в сочетании с метронидазолом 100.0 внутривенно, продолжены процедуры гемодиализа. В дальнейшем перевязки производились через день, осуществлялась санация раны, этапные некрэктомии. 18.02.2019 г. раны полностью очистились, отмечено начало роста грануляционной ткани. На фоне лечения отмечали вялотекущий процесс очищения раны с медленным ростом грануляционной ткани в дне и по периферии раны. В качестве местного лечения применялись раневые покрытия «Пронтосан-гель» (B. Braun, Германия) и «HydroTac» (Hartmann, Германия).

При бактериологическом исследовании раневого отделяемого были выделены *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*. Была продолжена антибактериальная терапия.

01.03.2019 г в ранах отмечен активный рост полноценной грануляционной ткани. При повторном микробиологическом исследовании патогенной микрофлоры не обнаружено. Было принято решение о проведении мероприятий по закрытию раневого дефекта. Для стимуляции репаративных процессов в пяточную кость в «шахматном» порядке был введен гель «Коллост» 7%, остальная раневая поверхность подошвенного дефекта была закрыта заранее подготовленной мем-

браной «Коллост» 60х50х1,5 мм (Ниармедик, Россия) с выступом за края раны 3 мм. Раневой дефект левой голени был покрыт полностью биорезорбируемым биопластическим материалом «ХитоПран с полипренолами». На 14 сутки в левой пяточной области и на подошвенной поверхности левой стопы рана 13,5х8,5 см, чистая. Раневая поверхность активно гранулирует. В пяточной области отмечается появление краевой эпителизации шириной до 3 мм. Рана задней поверхности голени 22х3.5 см, гранулирует. Ширина краевой эпителизации составила 4 мм. Учитывая положительную динамику раневого процесса было проведено повторное наложение «ХитоПрана с полипренолами» на обе раневые поверхности. В дальнейшем перевязки производили 1 раз в 7 суток.

При осмотре на 30-е сутки от начала лечения отмечалось значительное уменьшение размеров ран, глубина дефектов мягких тканей составляла 1,5 см, поверхность была покрыта сочными мелкозернистыми грануляциями. Однако у пациентки диагностирован гнойный ахиллобурсит слева, осложненный флегмоной задней поверхности левой голени. Произведено вскрытие, дренирование флегмоны голени, некрэктомия в объеме пораженных мягких тканей, иссечение участков ахиллова сухожилия (рис. 4.3а). На рану левой голени помещен «ХитоПран с полипренолами» (рис 4.3б, в). В качестве антибактериальной терапии использованы Ципрофлоксацин и Метрогил.

На 17-е сутки после повторного оперативного лечения у пациентки имелась рана задней поверхности левой голени 30х5х5 см в фазе репарации (рис 1.4а). Отмечался активный грануляционный процесс. По мере биорезорбции материала из волокон хитозана повторно накладывали «ХитоПран с полипренолами» – всего «ХитоПран с полипренолами» наложен на рану 4 раза. Также этот биопластический материал повторно помещен на рану стопы и пяточной области. Для разгрузки конечности использовалось инвалидное кресло-коляска. На 77-е сутки после повторного вмешательства мы наблюдали полностью зажившую рану голени и поверхность пяточной кости, полностью покрытую мягкими тканями (рис 4.4г).

Отличительными чертами ведения раны стало следующее:

– Биопластические материалы «Коллост-гель» и «ХитоПран с полипренолами» не снимали с раны. Было отмечено замещение «Коллост-геля» собственными тканями в течение 28 дней. «ХитоПран с полипренолами» биодергадирует и образует защитную биологическую корочку, под которой активно идет эпителизация, что согласуется с данными [16]. Этапно корочка отслаивается, что является признаком нахождения раны в стадии эпителизации. Биодеградация и этапное отслоение корочки позволяют не снимать «ХитоПран с полипренолами» с раны.

– Образование собственной кожи – кожи, строение которой соответствует подошвенной поверхности стопы и пяточной области, а также голени.

Заключение: адекватная хирургическая обработка ран у пациента с тяжелым течением сахарного диабета, находящегося на хроническом гемодиализе, в сочетании с комбинированным применением современных биодергадирующих раневых покрытий на основе коллагена и хитозана на фоне проводимого комплексного лечения позволили добиться безоперационного заживления обширных раневых дефектов нижней конечности с хорошим косметическим результатом и сохранением функции конечности.



Рис. 4.3. День 1. Повторное оперативное вмешательство: А) исходное состояние раны после некрэктомии; Б) применение биопластического материала на основе нановолокон хитозана «ХитоПран с полипренолами»; В) поверх биопластического материала помещены атравматические сетчатые покрытия для предотвращения прилипания фиксирующего бинта к биопластическому материалу.



Рис. 4.4. Заживающая рана через А) 5 дней, Б) 16 дней, В) 46 дней, Г) 76 дней после первого применения «ХитоПрана с полипренолами». В течение лечения «ХитоПран с полипренолами» наложен на рану 4 раза.

Пример В.

Пациентка П., 68 лет обратилась за медицинской помощью 15.08.2020 г. в клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова с диагнозом Нагноившаяся обширная послеоперационная рана подошвенной поверхности правой стопы и правой пяточной области. Сахарный диабет 2 типа, субкомпенсация (гликированный гемоглобин 9,9, суточная гликемия до 6,5 ммоль/л). Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма.

Обширный раневой дефект образовался в ходе хирургического лечения по поводу гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы (гангрена 5 пальца и гнилостная флегмона подошвенной поверхности левой стопы). Выполнена ампутация 5 пальца правой стопы с иссечением подошвенного кожного лоскута и подошвенного апоневроза.

При осмотре 30.09.20 правая стопа при пальпации теплая, кожа бледно-розовая, без признаков ишемии. Подошвенная поверхность до пяточной области представлена р/о раной размерами 10x5x2 см (рис. 4.5а), рана гранулирующая с обильным серозно-гнойным отделяемым, в пяточной области имеется участок некротизированного подошвенного апоневроза 3x4 см. В области 4-го плюснефалангового сустава по латеральной поверхности – сухой некроз кожи. 1,2,3,4 - пальцы теплые, симптом капиллярного ответа положительный с задержкой. Явлений восходящего воспаления нет. Данных о прогрессирующей ишемии нет.

Произведена вторичная хирургическая обработка ран, некрэктомия в пределах неизмененных тканей. Наложена повязка с гелем «Пронтосан». С целью профилактики осложнений начата антибактериальная терапия линкомицином в дозе 500 мг два раза в сутки перорально в сочетании с Цифран СТ (500/600мг) x 2 раза в день. В дальнейшем перевязки производились через день, осуществлялась санация раны, этапные некрэктомии. Производилась разгрузка переднего отдела стопы с помощью ботинка Баруха.

К 09.10.20 рана подошвенной поверхности стопы сократилась до 8,5x2,0x0,3 см (рис. 4.5 б), стала активно гранулировать, появилась краевая эпителизация шириной до 13 мм. В пяточной области отмечались рост грануляционной ткани, начало краевой эпителизации. На рану были помещены «ХитоПран с полипренолами» и «ГелеХит»: на глубоких участках применен «ГелеХит» (2-4 применения в зависимости от локализации), в пяточной области «ГелеХит» (дном раны была кость), на плоских – «ХитоПран с полипренолами» (2-3 применения в зависимости от локализации).

При осмотре на 29е сутки от начала лечения отмечалось значительное уменьшение размеров раны до 4,0x1,3x0,1 см (рис. 4.5в). Поверхность была покрыта сочными мелкозернистыми грануляциями, ширина эпителизации составила 20 мм. В дальнейшем на правую стопу была наложена повязка Вароласт сроком на две недели. На 78-е сутки от начала лечения рана подошвенной поверхности стопы эпителизировалась на 98% (рис. 4.5г). Оставшиеся раны зажили вторичным натяжением самостоятельно. Качество рубца по по Ванкуверской шкале составило 5-6 баллов. Состояние раны через год показано на рис. 4.5е, пациент самостоятельно ходит.

Заключение: адекватная хирургическая обработка ран у пациента с тяжелым течением сахарного диабета в сочетании с применением современных биодegradирующих раневых покрытий на основе хитозана на фоне проводимого комплексного лечения позволили добиться безоперационного заживления обширного раневого дефекта стопы с хорошим косметическим результатом и сохранением опорной функции конечности.



Рис. 4.5. Состояние раны на А) 1-е сутки, Б) 10-е сутки, В) 29-е сутки, Г) 78-е сутки, Д) 88е сутки, Е) через год после первого применения биодеградируемых материалов на основе хитозана.

Пример Г.

Пациентка Ф., 73 года, обратилась за медицинской помощью 20.09.2018 г. в клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова с диагнозом: нагноившаяся ушибленная рана в верхней трети левой голени, ВБВНК, ХВН 1 ст., бронхиальная астма (гормон-зависимая).

При осмотре по передней поверхности в/3 левой голени – раневой дефект размером 14x8x1.5 см с умеренным гнойным отделяемым, единичными вялыми грануляциями, дно покрыто рыхлым налетом фибрина. Явления перифокального воспаления отсутствуют.

В течение недели выполнялись перевязки с гелем «Гидросорб» до полного очищения раны и появления краевых грануляций.

27.09.18 Рана размером 12x8.0x1.0 см чистая, с обильным серозным отделяемым, поверхность слабо гранулирующая (рис. 4.6а). Было принято решение о необходимости пластического закрытия раневого дефекта. Учитывая состояние кожи пациентки, получающей длительное время гормонотерапию, ее кожа «пергаментная», и было принято решение о выполнении биоластики с помощью материалов на основе хитозана. На половину раны помещен «ХитоПран», на вторую половину «ХитоПран с полипренолами» (рис. 4.6б), поверх наложен «ПараПран с хлоргексидином» (рис 4.6в).

К 03.10.18 препараты хитозана на ране полностью биодеградировали с образованием защитной корочки (рис 4.6г). Появилась краевая эпителизация. В дальнейшем выполнялись перевязки с кремом «Дермазин» 1%. Через 5 дней повторно наложены материалы «ХитоПран» и «ХитоПран с полипренолами».

К 19.10.18 (рис. 4.6д) рана практически эпителизовалась, причем отмечено, что эффективность «Хитопрана с полипренолами» выше, чем у «Хитопрана», что, очевидно, связано с действием полипренолов – они стимулируют выработку естественного интерферона, активируют фагоцитарную активность макрофагов, повышают неспецифическую резистентность организма, ускоряют регенерацию поврежденных тканей, участвуют в биосинтезе гликопротеинов.

На рис 4.6е (04.02.21) показаны отдаленные результаты лечения: сформированный рубец без гиперплазии и деформации окружающих тканей.

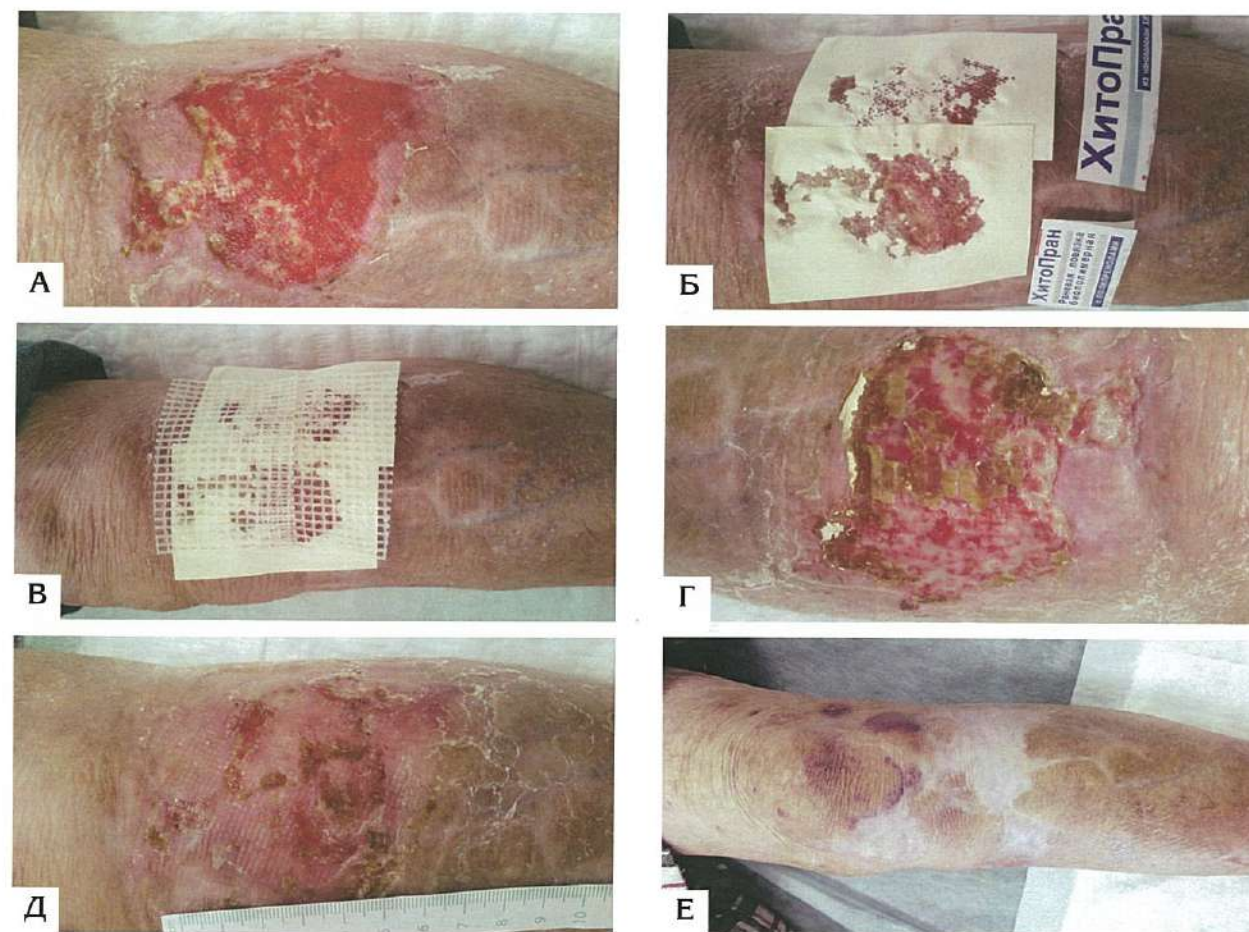


Рис. 4.6. Состояние раны в 1-е сутки применения биопластических материалов (А-В), и после первого применения биопластических материалов на 7-е сутки (Г), на 23-и сутки (Д). Отдаленные результаты – через 2,5 года (Е).

Хронические раны конечностей на фоне венозной недостаточности – “классический случай” для КВМТ им. Н.И.Пирогова. Ниже мы приводим результаты применения биопластических материалов и аутотрансплантатов у пациентов с язвами на фоне ХВН.

Опыт применения биопластических материалов на основе хитозана при лечении язв на фоне ХВН и стернотомных ран

За период 2019-2020 гг на лечении в Университетской КВМТ им. Н.И.Пирогова находились 55 пациентов с хроническими ранами нижних конечностей в стадии регенерации на фоне хронической болезни вен, из них 38 женщин и 17 мужчин в возрасте от 30 до 78 лет. Стаж заболевания составил $10 \pm 4,5$ года. Пациенты были разделены на 3 исследуемые группы:

1. первая группа – лечение пациентов с применением биопластического материала на основе хитозана,
2. вторая группа – лечение пациентов с применением аутодермопластики модифицированным лоскутом. Модифицированный лоскут получен выдерживанием расщепленного аутотрансплантата в культуральной среде с аллофибробластами.
3. третья группа – комбинированное лечение пациентов с применением подходов 1. и 2.

У всех пациентов проводили объективный осмотр с оценкой раневых дефектов по системе MEASURE, цифровую обработку показателей регенерации раны в динамике, лабораторный клинический минимум, исследования показателей свертываемости крови и системы тромбообразования (коагулограмма с МНО, Д-димер), ультразвуковое дуплексное сканирование с цветным картированием потоков крови, а также цифровую оценку площади раневого дефекта с помощью программы V2F в 1-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки.

В ходе сравнительной оценки методов лечения было выявлено, что сроки и скорость эпителизации раневых дефектов оказались практически равными. Эпителизация 50% площади поверхности раневых дефектов происходила в среднем на 28-е сутки. Осложнений ни в одной группе пациентов отмечено не было. Были выявлены преимущества и недостатки каждой методики.

Приживление модифицированного кожного лоскута происходит быстро, как и заживление донорской раны, но требует обязательного стационарного лечения и существенных экономических затрат на выращивание обогащенного трансплантата, но хорошо работает в случае обширных дефектов. Кроме того, требуется выращивать трансплантат на 30% больше площади раневого дефекта (поправка на «сморщивание»). Сроки изготовления лоскута – 3-4 недели. Существует также риск отторжения.

В случае использования препаратов хитозана отмечается отсутствие предварительной подготовки биопластического материала. Он может быть использован на раневых дефектах любой конфигурации, не мигрирует, не вызывает болевых ощущений и не требует частой смены. Кроме того, не требуются высокие экономические затраты, биопластические материалы на основе хитозана, по нашему мнению, обладают оптимальным соотношением цены и качества.

Кроме того, нами накоплен опыт применения биопластических материалов при лечении стернотомных ран, т. е. длительно незаживающих ран после кардиохирургических операций.

За период с 2018 по 2019 гг. нами было пролечено 10 пациентов, из них 4 мужчин и 6 женщин в возрасте от 50 до 67 лет со стернотомными ранами. Пациенты поступали в сроки от 1 месяца до 1,5 лет с момента протезирующей операции. Всем пациентам производилась радикальная хирургическая обработка гнойно-некротического очага. На 2-3е сутки после операции трем пациентам произвели санацию ран с помощью наложения вакуум-ассистированной повязки с использованием аппарата Vivano Tec S042 NPWT. Повязка функционировала 3-4 суток. У остальных пациентов осуществлялось стандартное ведение послеоперационных ран – перевязки с использованием современных раневых покрытий. После перехода раневого процесса во вторую стадию, появления единичных грануляций на имплантате больные выписывались на амбулаторное лечение. После полного очищения ран в целях стимуляции третьей фазы раневого процесса и восстановления кожного покрова амбулаторно выполнялась эксплантация в рану биodeградируемых ацеллюлярных матриц на основе коллагена в форме мембраны или геля. Экспозиция препарата составляла 7 дней. На 7-е сутки отмечен рост полноценной грануляционной ткани по всей поверхности протеза высотой до 1,5 см. В последующем во время этапных перевязок отмечалось постепенное сокращение полости раны, активный рост грануляционной ткани, появление краевой и островковой эпителизации. Перевязки производились 1 раз в 5-7 дней. Сроки окончательной эпителизации составили 28-36 дней от начала применения биodeградируемых материалов.

У всех пациентов раны полностью эпителизировались. Примененная нами схема лечения позволила полностью сохранить имплантат у всех пациентов с гнойно-некротическими поражениями тканей передней брюшной стенки в позднем послеоперационном периоде. Анализ отдаленных результатов за год показал полную эффективность методики.

Таким образом, наш опыт показывает, что применение биопластических материалов эффективно, безболезненно и является методикой выбора при лечении хронических ран различного генеза, в частности, в амбулаторных условиях.

Перспективы

Выше мы описали наш опыт применения биопластических материалов при лечении хронических ран. В настоящее время исследования процесса раневого заживления, в особенности заживления хронических ран, тесно связаны с созданием и тестированием материалов, одновременно включающих матрикс и факторы роста [7, 17]. Знания о патофизиологии хронических ран, накопленные в последние годы, позволяют предположить, что средства, включающие ФР могут быть эффективны для лечения хронических ран [1].

Факторы роста и их роль в заживлении хронической раны

Факторы роста были открыты благодаря их способности стимулировать митозы клеток в культуре без сыворотки [7, 16]. Они являются полипептидами, которые связываются с клетками-мишенями посредством высокоаффинной клеточной поверхности, на которой расположены рецепторы, и запускают каскад хорошо изученных внутриклеточных реакций. ФР играют роль в клеточном делении, миграции, дифференциации, экспрессии пептидов [18]. Факторы роста потенцируют

заживление ран, стимулируя ангиогенез и клеточную пролиферацию, влияя на продукцию и деградацию экстрацеллюлярного матрикса, и одновременно являются хемоаттрактантами для лейкоцитов, моноцитов и фибробластов. Факторы роста могут оказывать влияние на клетки-мишени в паракринной, аутокринной, интеркринной (действуя внутри клетки, которая продуцирует их) или эндокринной манере.

Острые раны содержат различные факторы роста, которые играют решающую роль в исходных фазах раневого заживления [19]. Тромбоцитарный фактор роста, например, высвобождается из тромбоцитов вскоре после тромбоза сосудов и достижения гемостаза. Процессы в начале раневого заживления отражают точный баланс между протеолитической активностью и синтезом матрикса, что приводит к неосложненному и быстрому раневому заживлению. В хронических ранах этот баланс нарушается. Понимание нарушения равновесия факторов роста и протеиназ в хронических ранах позволяет проводить их правильное лечение.

Заживление раны происходит при контролируемой репликации специализированных клеток. Жидкость, собранная из острых ран, стимулирует синтез ДНК, увеличивая ее содержание в три раза по сравнению с фибробластами, растущими в культуре без сыворотки. И наоборот, жидкость, собранная из хронических ран, уменьшает синтез ДНК в культуре фибробластов. Количественно продемонстрировано, что в хронических ранах снижен уровень многих факторов роста в сравнении с острыми ранами [12].

По мнению ряда авторов, снижение концентрации факторов роста во многом объясняет уменьшение скорости раневого заживления [8]. Например, в язвах на почве венозной недостаточности и сахарного диабета факторы роста присутствуют, однако они могут быть блокированы в фибриновой муфте, окружающей капилляры, вследствие чего теряют свою активность [20]. Даже если факторы роста содержатся в хронической ране, раневые протеиназы могут нейтрализовать их эффект. Для того чтобы факторы роста оказывали положительное влияние на раневое заживление, необходимо присутствие минимальной критической концентрации физиологически активного гормона в ране. Если факторы роста продуцируются недостаточно или быстро метаболизируются, раневое заживление будет нарушаться.

В ряде научных мировых исследований оценивался эффект влияния экзогенно внесенных факторов роста на заживление хронических ран. В этих работах применяли аутологичную смесь, содержащую факторы роста, полученную из тромбоцитов. В результате было показано ускорение раневого заживления по сравнению с контрольной группой [21]. При применении факторов роста для лечения пролежней получены обнадеживающие результаты, а при использовании препаратов интерлейкина положительного эффекта не было [22]. Имеется сообщение о применении факторов роста для лечения язв на почве венозной недостаточности и диабетических язв стопы [23, 24, 25].

В исследованиях по эпителизации донорских мест после взятия расщепленного лоскута кожи получены обнадеживающие результаты. Эти раны более однородны, что позволило стандартизировать исследования [3, 26]. Было продемонстрировано ускорение заживления донорских зон в первые сутки при местном использовании эпидермального фактора роста (EGF) [3]. Факторы роста являются своеобразными локальными стимуляторами процесса раневого заживления, способствующими преодолению ингибирующего влияния различных неблагоприятных воздействий [23].

Несмотря на возрастающее число клинических исследований, демонстрирующих положительный эффект от местного применения как индивидуальных факторов роста, так и их смесей, для оптимального заживления хронических ран следует учитывать патологию, на фоне которой развивается раневой процесс [4, 21, 27]. В этих случаях для достижения эффекта необходимы усилия по лечению общих и локальных факторов, повлиявших на развитие хронической раны, таких как артериальная или венозная недостаточность, сахарный диабет, инфекция и др. Однако даже при коррекции основной патологии не все хронические раны можно лечить факторами роста. Кроме того, следует иметь в виду, что гетерогенность хронических ран делает проведение контролируемых проспективных рандомизированных исследований очень сложными, если вообще возможными, а полученные результаты часто трудны для сравнения [28].

Избыточное образование рубцовой ткани – еще одна особенность хронической раны. Несмотря на первичное закрытие раны, возможны отклонения от нормального процесса заживления в сторону его хронизации, что обусловлено фибропролиферативными расстройствами. Эти отклонения характеризуются чрезмерным отложением коллагена либо чрезмерной продукцией коллагена, протеогликанов и фибронектина, а также нарушением процесса деградации коллагенового структурного матрикса. Имеются две формы фибропролиферативных расстройств, вызывающих особый интерес, – это гипертрофическое рубцевание и келоидообразование.

Изучение раневого заживления фетальных тканей помогает объяснить результаты некоторых наблюдений за хроническими ранами. Фетальные раны имеют малую тенденцию к рубцеобразованию, и в них не образуется заметного количества грануляционной ткани. Недавние исследования показали различное действие изомеров TGF на образование рубцовой ткани, т. е. различные изоморфы фактора работают как антагонисты. В исследовании показано, что экспериментальном внесении в рану антител к профиброзирующим изомерам фактора уменьшает количество рубцовой ткани. Параллельно на модели ран у грызунов установлено, что добавление антител к воспалительным цитокинам фактору некроза опухоли- α (TNF α) и IL-1 способствует уменьшению образования послеожоговых рубцовых контрактур [29]. Интерфероны- γ и- δ могут также способствовать уменьшению рубцеобразования [3, 30]. Эти цитокины уменьшают пролиферацию фибробластов и синтез коллагена и фибронектина, снижая продукцию мРНК, необходимую для образования коллагена типа I и III. Содержание коллагенового гидроксипролина также уменьшается [28].

На ранних этапах в заживающих ранах образуется фибриновый сгусток, играющий важную роль в гемостазе, закрытии раны и контроле бактериальной контаминации. Сгусток фибрина, однако, сам по себе препятствует эпителизации раны и отложению коллагена. Поэтому он должен быть удален до образования грануляционной ткани. Лизис сгустка происходит под воздействием раневых переваривающих энзимов, высвобождаемых макрофагами, тучными клетками, эндотелиальными клетками, кератиноцитами и фибробластами.

Мигрирующие кератиноциты способствуют экспрессии активаторов урокиназы и активаторов тканевого плазминогена, которые конвертируют плазминоген в активную форму – плазмин [18]. Кератиноциты также способствуют повышению продукции раневых матриксных металлопротеиназ (ММП), таких как ММП-9

(желатиназа В), MMP-1 (кишечная коллагеназа), MMP-10 (стомелизин-2) и др. Присутствие MMP очень важно для раневого заживления. В то же время MMP могут препятствовать заживлению хронических ран. Важную роль в этих процессах играют и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP).

Последние исследования показали, что хронические раны содержат много нейтрофилов, которые секретируют MMP-8 и эластазы, ведущие к чрезмерной белковой деградаци и инактивации факторов роста [31, 32, 33]. В настоящее время известно четыре MMP, которые в состоянии разрушать фибриллярный коллаген [32]. MMP-1 выделяется, главным образом, кератиноцитами в краях раны. MMP-2 (желатиназа-2) изучена мало, обычно находится в соотношении 1:1 к TIMP-2. MMP-8 экспрессируется главным образом раневыми нейтрофилами и найдена в высокой концентрации в раневых тканях при наличии различных изъязвлений, как, например, при пародонтозе, ревматоидном артрите и остеоартрите. MMP-13 локализуется только в опухолевых клетках при раке молочной железы. Роль в процессе раневого заживления неясна.

Хронические раны содержат более высокие концентрации MMP по сравнению с острыми ранами [4, 34]. Например, нейтрофильная эластаза в хронических ранах присутствует в концентрации в 10–40 раз выше, чем в острых хирургических ранах. Высокий уровень протеолитической активности может привести к продолжительной деградаци эндогенных соединений, так же, как и дополнительных количеств гормонов роста в хронической ране [31]. Необходимо отметить, что, когда имеет место раневая эпителизация, продукция MMP кератиноцитами прекращается. Одновременно с этим формируется десмосомальное прикрепление между кератиноцитами и базальной мембраной. Содержание MMP обычно регулируется TIMP-1 и TIMP-2 [35]. Изменение концентрации TIMP в ране может быть обусловлено снижением энзиматической деструкции эндогенных и экзогенных факторов роста, присутствующих в хронической ране.

К сожалению, хронические раны редко существуют изолированно. Часто они возникают на фоне ряда других заболеваний и состояний, что значительно затрудняет их лечение. Гетерогенность пациентов с хроническими ранами обуславливает трудность проведения контролируемых клинических исследований. Несмотря на эти сложности, несколько препаратов, содержащих ФР, уже коммерчески доступны: Regranex (becaplermin (PDGF), Smith & Nephew, Великобритания), Heberprot-p (EGF, Heber Biotec, Куба), Regen-D (EGF), Bharat biotech, Индия), Easyef (EGF, Daewoong Bio, Китай), Fiblast (Trafermin (bFGF), Kaken Pharmaceuticals Co., Ltd., Япония). Однако клиническое применение средств, содержащих ФР, ограничено из-за низкого времени жизни *in vivo* (обусловленного протеолитической деградацией), затрудненного проникновения через кожу (факторы роста практически не способны проникать через неповрежденную кожу, их проникновение возможно только при повреждении кожи) и возможных негативных эффектов, связанных с высокой местной концентрацией в области применения содержащего их средства [36]. В литературе описаны различные способы, позволяющие преодолеть описанные выше проблемы – прежде всего рассматриваются матрицы из биополимеров с функцией адресной доставки и контролируемого высвобождения факторов роста [37]. Различные биополимерные матрицы повышают устойчивость ФР к протеолитической деградаци и позволяют управлять временем и местом их действия. Среди них, опять же, внимание ученых привлекают биопластические материалы и гидрогели.

Гидрогели с факторами роста

Гидрогели уменьшают боль при перевязках благодаря охлаждающему эффекту и низкой адгезии к поврежденной ткани. Гидрогели состоят, как правило, из 60–75 мас.% воды и 25–40 мас.% натуральных или синтетических полимеров. Высокое содержание воды делает гидрогелевые покрытия подходящими для ведения раны во влажной среде.

Для гидрогелей часто используется хитозан, который стимулирует пролиферацию клеток, а также образование коллагена и гиалуроновой кислоты [38]. Alemdaroglu C. и соавт. разработали эффективную гелевую композицию хитозана, содержащую эпидермальный фактор роста (EGF), продемонстрировали увеличение пролиферации клеток и высокую скорость эпителизации ожоговых ран второй степени у крыс [39]. Yenilmez E. и соавт. показали, что скорость эпителизации выше при применении EGF, включенного в гель хитозана, по сравнению EGF в свободной форме [40]. Для гидрогелей используются и другие биополимеры, например, гепарин. Человеческий EGF, включенный в состав гепарина/ПЭГ, значительно улучшал заживление ран у мышей, что приводило к увеличению скорости пролиферации, эпителизации и васкуляризации по сравнению с контролем [41].

К преимуществам материалов с ФР на основе гидрогелей можно отнести следующее:

- гидрогель принимает форму раны и обеспечивает влажную среду, необходимую для заживления;
- гидрогели относительно легки в получении, большинство используемых препаратов, содержащих ФР, на сегодняшний день – гидрогели.

Биопластические материалы с факторами роста

Большинство биопластических материалов для лечения ран представляют собой 2D-изделия, среди которых преобладают пористые пленочные и губчатые материалы из биосовместимых полимеров. В оба типа материалов могут быть успешно внедрены ФР. В частности, была доказана стабильность и активность bFGF, включенного в пленку хитозана [42]. По прошествии 20 суток у обработанной таким материалом раны наблюдалась заметно большая степень эпителизации по сравнению с контролем. Предложен губчатый материал на основе хитозана, коллагена и FGF [43]. Такой материал обеспечивает ускоренное заживление хронической раны (14 суток по сравнению с 18–21 сутками для контрольных образцов). Наиболее перспективно использовать биопластические материалы из нано- и субмикронных волокон, так как их структура имитирует структуру внеклеточного матрикса. Нано- и микроволокна могут быть изготовлены с использованием двух или более природных или синтетических полимеров. Комбинация желатина с полимерами молочной кислотой и капролактана (PLLCL) была использована для изготовления нановолокон с EGF, способствующих процессу заживления ран [44].

Таким образом, биопластические материалы, содержащие ФР, представляются эффективными для лечения хронических ран. Рассмотренные волокна, пленочные и губчатые материалы усиливают биологическую активность ФР за счет имитации структуры и функции внеклеточного матрикса, и безусловно представляются хорошей и широко распространенной альтернативой аутодермопластики в будущем.

Список используемой литературы

1. Фрончек Э. В., Григорьян А. Ю., Блатун Л. А. Инновационные биологически активные ранозаживляющие и кровоостанавливающие средства на основе хитозана и коллагена: этапы разработки и медико-технические характеристики // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченко. 2018. №4.
2. Knighton D.R., Fiegel V.D., Ciresi K.F., Austin L.L., Butler E.L. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds // Ann. Surg. 1986. Vol. 204. P. 322–330.
3. Токмакова А.Ю., Страхова Г.Ю., Галстян Г.Р. Современная концепция ведения больных с хроническими ранами и сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2005. № 1.
4. Звягинцева Т.В., Халин И.В. Метаболитотропная терапия хронических ран. Харьков, 2011. 183 с.
5. Andros G., Armstrong D.G., Attinger C. et al. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds // Vasc. Dis Manage. 2006. Suppl., July.
6. Шестаков И.А. Применение препарата «Коллост» для профилактики несостоятельности толстокишечных анастомозов: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 98 с.
7. Храмылин В.Н. Современные аспекты местного лечения хронических ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Научно-практический медицинский журнал ЭНЦ РАМН. 2005. № 4.
8. Нестеренко В.Г., Кубанова А.А., Сафоян А.А., Суслов А.П., Забненкова О.В., Нестеренко С.В. Нативный нереконструированный коллаген «Коллост» – физиологическая матрица для коррекции дефектов кожи. Санкт-Петербургский институт красоты, ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва: Тезисы 2-го форума медицины и красоты НАДК. М., 2009.
9. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Кузнецов Н.А. Вакуум-ассистированное лечение венозных трофических язв нижних конечностей // Флебология. 2011. № 2. Т. 5. С. 58–63.
10. Курганский К.Н., Климин В.Л. Использование криогенной стимуляции в лечении хронических ран: Материалы 68-й Межд. научной итоговой студ. конф. / под ред. В.В. Новицкого Томск, 2009.
11. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C.. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes Dev 22: 1276-1312.
12. Schultz G.S., Sibbald R.G., Falanga V., Ayello E.A., Dowsett C., Harding K., Romanelli M., Stacey M.C., Teot L., Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management // Wound Rep Reg. 2003. № 11. P. 1–28.
13. Склянчук Е.Д. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 260 с.
14. Fowler E. Chronic wounds: an overview // Chronic wound care / Edited by D. Krasner. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania. 1990. P. 12–18.
15. Чекалина Е.Н. Роль тромбоцитарного концентрата в восстановлении и регенерации тканей // Дентал Юг. 2005. № 3(32). С. 23.
16. Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Лагвилова М.Г., Алексеев А.А. Остаточные длительно существующие ожоговые раны: определение и особенности лечения // Комбустиология. 2010. № 40.
17. Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны // Мед. новости. 2003. № 6. С. 3–10.
18. Лоран О.Б., Серегин А.В., Синякова Л.А., Дементьева А.В., Твердохлебов Н.Е. Хирургическая коррекция мочевых свищей у женщин с использованием биоматериала «Коллост»: Материалы 2-го регионального научного форума «Мать и дитя». Сочи, 28–30 апреля 2008 г. С. 171.
19. Gonchar I.V., Lipunov A. R., Afanasov I.M, Larina N.A., Faller A.P., Kibardin A. V. Platelet rich plasma and growth factors cocktails for diabetic foot ulcers treatment: state of art developments and future prospects. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2018 Apr - Jun;12(2):189-194.
20. Fagien S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen) // Plast. Reconstr Surg. 2000. Vol. 105 (1). P. 362–373.
21. The Theory and Practice of Vacuum Therapy / Edited by C. Willy. Germany. 2006. 405 p.
22. Кольман Я., Рём К.Г. Наглядная биохимия // М.: Мир, 2004. 469 с.
23. Гусева С.Л., Макарова Н.Н., Трухова В.В., Хисматов Р.Р. Актовегин в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии // РМЖ. 2008. Т. 16. № 29.
24. Palfreyman S., Nelson E.A., Michaels J.A. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2007. № 335. P. 244.
25. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. et al. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial Endod. 1998. № 85. P. 638–646.
26. Saxena V., Hwang C.W., Huang S., Eichbaum Q., Ingber D., Orgill D.P. Vacuum-assisted closure: Microdeformations of wounds and cell proliferation // Plast. Reconstr. Surg. 2004. 114 (5). P. 1086–1096.
27. Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран // Consilium medicum. Хирургия. 2006. Т. 8. № 2.
28. Оболенский В.Н., Родоман Г.В., Никитин В.Г., Карев М.А. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы // РМЖ. 2009. Т. 17. № 25 (364). С. 1647–1662.
29. Shirakawa M., Isseroff R.R. Topical negative pressure devices: Use for enhancement of healing chronic wounds // Arch. Dermatol. 2005. № 141. P. 1449–1453.
30. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011. С. 10–56.
31. Тачалов В.В. Особенности проведения гигиены полости рта в комплексном лечении заболеваний пародонта после хирургического вмешательства с использованием богатой тромбоцитами плазмы аутокрови: Дис. ... канд. мед. наук. 2010. 141 с.
32. Самодай В.Г., Брехов В.Л., Гайдуков В.Е., Рыльков М.И., Федорищев А.П. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2007. Т.6. № 2. С. 493–495.
33. Delgado J.J., Sánchez E., Baro M., Reyes R., Evora C., Delgado A. // J Mater Sci Mater Med. 2012. Vol. 29. № 8. P.1903–1912.
34. Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей. / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1990. 592 с.
35. Anitua E., Andia I., Ardanza B., Nurden P., Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration // Thromb Haemost. 2004. Vol. 91 (1). P.4–15.
36. Laiva A. L., O'Brien F. J., Keogh M. B. Innovations in gene and growth factor delivery systems for diabetic wound healing. J Tissue Eng Regen Med. 2018; 12: P.296–312.
37. Briquez P. S., Hubbell J. A., Martino M. M. Extracellular matrix-inspired growth factor delivery systems for skin wound healing. Adv Wound Care. 2015; 4: P.479–489.
38. Gohil S., Padmanabhan A., Deschamps J., Nair L. Chitosan-based scaffolds for growth factor delivery. In Chitosan Based Biomaterials Volume 2, P.175–207.
39. Alemdaroglu C., Degim Z., Çelebi N., et al. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. Burns. 2006; 32: P.319–327.
40. Yenilmez E., Başaran E., Arslan R., et al. Chitosan gel formulations containing egg yolk oil and epidermal growth factor for dermal burn treatment. Pharmazie. 2015; 70: P.67–73.
41. Goh M., Hwang Y., Tae G. Epidermal growth factor loaded heparin-based hydro-gel sheet for skin wound healing. Carbohydr Polym. 2016; 147: P.251–260.
42. Mizuno K., Yamamura K., Yano K., et al. Effect of chitosan film containing basic fibroblast growth factor on wound healing in genetically diabetic mice. J Biomed Mater Res A. 2003; 64: P.177–181.
43. Wang W., Lin S., Xiao Y., et al. Acceleration of diabetic wound healing with chitosan-crosslinked collagen sponge containing recombinant human acidic fibroblast growth factor in healing-impaired STZ diabetic rats. Life Sci. 2008; 82: P.190–204.
44. Jin G., Prabhakaran M. P., Ramakrishna S. Photosensitive and biomimetic core-shell nanofibrous scaffolds as wound dressing. Photochem Photobiol. 2014; 90: 673–681.