

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОЦЕССА РУБЦЕВАНИЯ ОПЕРАЦИОННОЙ РАНЫ



Билалов Баходир Эркинович, Билалов Эркин Назимович, Орипов Окилхон Ильёс угли,
Иноятлова Феруза Хидоятовна, Ходжаева Умида Закировна
Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ЖАРРОҲЛИК ЯРАЛАРИНИ ЧАНДИҚЛАНИШ ЖАРАЁНИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ

Билалов Баходир Эркинович, Билалов Эркин Назимович, Орипов Оқилхон Ильёс ўғли,
Иноятлова Феруза Хидоятовна, Ходжаева Умида Закировна
Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

PATHOGENETIC ASPECTS OF SURGICAL WOUND HEALING

Bilalov Bakhodir Erkinovich, Bilalov Erkin Nazimovich, Oripov Okilkhon Ilyos ugli, Inoyatova Feruza Hidoyatovna,
Hodjaeva Umida Zakirovna
Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: zafarbek1992@gmail.com

Резюме. Мақолада жарроҳлик ярасини чандиқланиш жараёнининг асосий патогенетик жиҳатлари кўриб чиқилган. Ушбу жараёнларни тушуниш жарроҳлик натижаларини оптималлаштириш ва юзага келиши мумкин бўлган асоратларни олдини олиш учун ҳамда глаукома операциясидан кейин чандиқланишни бошқариш стратегияларини ишлаб чиқиш учун муҳимдир. Чандиқланиш жараёнларининг турли босқичларига мақсадли таъсир этиши нафақат глаукома жарроҳлигида, балки бошқа тиббиёт соҳаларида ҳам жароҳатни битишини коррекция қилишда муҳим йўналиш ҳисобланади.

Калим сўзлар: жарроҳлик яраси, чандиқланиш жараёни, патогенетик аспекти.

Abstract. The article discusses key pathogenetic aspects of the surgical wound healing process. Understanding these processes is crucial for developing strategies to manage wound healing after glaucoma surgeries, as it allows for optimizing surgical outcomes and preventing potential complications. Targeted interventions at various stages of the scarring process are an important focus for improving wound healing, not only in glaucoma surgery but also in other medical fields. The article discusses key The article discusses key.

Keywords: surgical wound; scarring; pathogenetic aspects.

Введение. Рубцевание операционной раны — сложный биологический процесс, включающий ряд взаимосвязанных этапов, направленных на восстановление тканей после хирургического вмешательства. Процесс рубцевания регулируется множеством патогенетических механизмов, влияющих на исход заживления раны. Несмотря на то, что стандартные стадии заживления раны (воспаление, пролиферация и ремоделирование) хорошо изучены, остаются нерешённые вопросы касательно патогенеза рубцевания, его нарушений и факторов, влияющих на формирование гипертрофических и келоидных рубцов [2,12].

Цель данного обзора заключается в систематизации и анализе современных данных о патогенетических механизмах, участвующих в рубцевании операционной раны, а также факторов, влияющих на исход этого процесса.

Основные этапы рубцевания операционной раны. Процесс заживления операционной раны условно делится на три основных этапа:

Воспаление. Этот этап начинается сразу после повреждения тканей. Основная его задача — очистка раневого пространства от патогенов, мёртвых клеток и тканевого мусора. В процессе воспаления участвуют иммунные клетки, такие как макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты. Ключевыми молекулами этого этапа являются цитокины и факторы роста, такие как интерлейкины, TNF-α и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые стимулируют миграцию клеток в область раны. Таким образом, фаза воспаления острой раны включает активацию системы комплемента, миграцию гранулоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов, последующую миграцию моноцитов и превращение их в макрофаги, а также появление лимфоцитов. Все эти клетки выполняют свои функции в борьбе с инфекцией и очистке тканей, а также поддерживают процессы заживления и ремоделирования [1,5,10,13].

Пролиферация. На этом этапе начинается активное восстановление повреждённых тканей за счёт пролиферации клеток и синтеза внеклеточного мат-

рикса (ВКМ). Кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки играют ключевую роль в формировании нового эпителия и сосудов (ангиогенез). Важными факторами в этот период являются трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и плацентарный фактор роста (PDGF) [4,6,12].

Процесс заживления острой раны представляет собой сложную последовательность этапов, включающих гемостаз (остановку кровотечения), воспаление, пролиферацию (размножение и миграцию клеток) и ремоделирование (рис. 1) [9]. Эти этапы динамичны, взаимосвязаны и регулируются различными факторами.

Ремоделирование. Этот этап характеризуется преобразованием временного ВКМ в зрелый рубец. Коллаген III, синтезируемый в начале заживления, по-

степенно замещается коллагеном I, который обладает большей прочностью. На этом этапе важную роль играют металлопротеиназы (ММР), которые регулируют деградацию ВКМ и контроль качества рубцовой ткани.

Роль клеток в процессе рубцевания. Рубцевание раны — это результат координированной работы различных клеточных типов. Каждый тип клеток выполняет уникальные функции на разных стадиях заживления:

Нейтрофилы. Эти клетки первыми мигрируют в рану и выполняют важную защитную функцию. Они поглощают бактерии и выделяют медиаторы воспаления, такие как протеазы и реактивные формы кислорода, которые стимулируют миграцию других клеток [7,11].

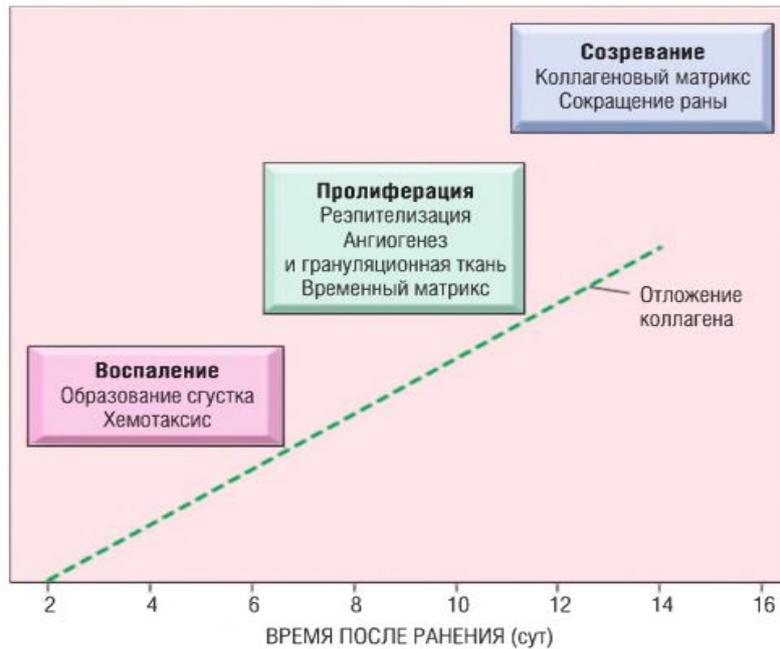


Рис. 1. Фазы заживления раны [9]

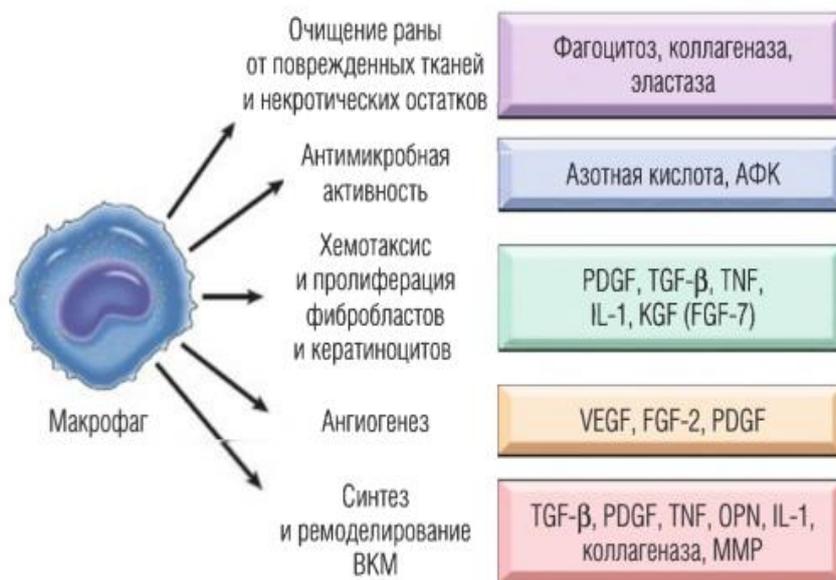


Рис. 2. Различные эффекты макрофагов в заживлении ран [9]

Макрофаги. Они играют центральную роль на всех этапах заживления раны, начиная с воспалительного ответа и заканчивая фиброзом. Макрофаги способствуют фагоцитозу, выделяют факторы роста, такие как TGF- β , и способствуют ремоделированию ВКМ [9,14] (рис. 2).

Фибробласты. Основная задача фибробластов заключается в синтезе коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса. Кроме того, они способствуют дифференцировке в миофибробласты, которые ответственны за сокращение раны [15,16].

Кератиноциты и эндотелиальные клетки. Кератиноциты участвуют в реэпителизации, восстанавливая эпидермальный барьер, тогда как эндотелиальные клетки участвуют в ангиогенезе, что необходимо для обеспечения тканей кислородом и питательными веществами [18,21,23].

Роль внеклеточного матрикса в процессе рубцевания. Внеклеточный матрикс (ВКМ) играет центральную роль в процессе заживления раны, обеспечивая механическую поддержку для клеток и способствуя регуляции клеточной миграции, пролиферации и дифференцировки. ВКМ состоит из коллагена, эластина, гликозаминогликанов и протеогликанов. Во время заживления раны синтезируются временные компоненты ВКМ, такие как коллаген III, который позже замещается более стабильным коллагеном I. На всех этапах заживления регуляция синтеза и деградации ВКМ является ключевым моментом. Металлопротеиназы (ММП) регулируют процесс деградации ВКМ, а их ингибиторы (TIMPs) контролируют этот процесс, предотвращая чрезмерную деградацию матрикса. Нарушение этого баланса может приводить к патологическому рубцеванию, такому как гипертрофические рубцы или келоиды [8,16,17,20].

Гипертрофические рубцы и келоиды: патогенез и факторы риска. Патологическое рубцевание, включая гипертрофические рубцы и келоиды, является серьезной клинической проблемой. Хотя оба типа аномального рубцевания связаны с избыточным накоплением коллагена, между ними есть важные различия [3,4,19].

Гипертрофические рубцы. Эти рубцы характеризуются чрезмерным накоплением коллагена в пределах границ раны и обычно уменьшаются со временем. Главными патогенетическими факторами являются гиперпродукция TGF- β и нарушение активности металлопротеиназ, что приводит к избыточному синтезу коллагена и снижению его деградации [18,21,23].

Келоиды. В отличие от гипертрофических рубцов, келоиды распространяются за пределы раны и редко регрессируют самостоятельно. Их патогенез связан с гиперактивностью фибробластов, которые продуцируют чрезмерное количество коллагена I и III. Кроме того, нарушается нормальная регуляция клеточного апоптоза и ангиогенеза. Факторы, такие как генетическая предрасположенность, возраст, тип кожи и локализация раны, также оказывают влияние на формирование келоидов [20,24,25].

Роль факторов роста в рубцевании. Факторы роста играют ключевую роль в регуляции всех этапов заживления раны. Наиболее значимыми являются:

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β). Это один из основных регуляторов фиброза,

контролирующий синтез и деградацию ВКМ, а также дифференцировку фибробластов в миофибробласты. Повышенная экспрессия TGF- β связана с формированием гипертрофических рубцов и келоидов [5,15].

Фактор роста фибробластов (FGF). FGF стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, а также участвует в ангиогенезе [3,7].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF стимулирует образование новых кровеносных сосудов, что особенно важно на этапе пролиферации [9,11].

Эпидермальный фактор роста (EGF). Этот фактор стимулирует миграцию и пролиферацию кератиноцитов, способствуя реэпителизации раны [4,6].

Влияние системных и местных факторов на рубцевание. Процесс рубцевания операционной раны может значительно варьироваться в зависимости от местных и системных факторов:

Возраст. С возрастом замедляется скорость регенерации тканей, снижается количество фибробластов и замедляется синтез коллагена. У пожилых людей процесс заживления может быть нарушен из-за ухудшения сосудистого кровотока и снижения клеточной активности.

Диабет. Пациенты с диабетом часто испытывают осложнения в заживлении ран из-за нарушения микроциркуляции, сниженной активности фибробластов и макрофагов, а также повышенного уровня глюкозы в крови, который влияет на процессы синтеза ВКМ.

Иммунодефицит. У пациентов с ослабленным иммунитетом, как при ВИЧ-инфекции, заживление ран может быть существенно замедленным, что связано с низкой активностью воспалительных клеток и недостаточной продукцией факторов роста.

Инфекция. Наличие инфекции в ране увеличивает продолжительность воспалительного этапа и может препятствовать переходу к пролиферации и ремоделированию. Инфекции активируют воспалительные процессы, приводя к разрушению ВКМ и снижению темпов регенерации [1,2,10,22,24,25].

Особенности заживления в тканях глазного яблока. Процесс заживления ран в тканях глазного яблока значительно отличается от заживления в других частях тела из-за уникальной анатомии, физиологии и иммунных особенностей глазных тканей. Глазное яблоко состоит из нескольких слоёв и структур, каждая из которых играет свою роль в зрении и обладает особыми механизмами восстановления после повреждения. Заживление ран в глазном яблоке включает сложные биологические процессы, направленные на восстановление прозрачности, оптических свойств и нормальной функции глаза [4,7,14,17].

При повреждении эпителия роговицы (самого поверхностного слоя) заживление происходит быстро за счёт миграции и пролиферации эпителиальных клеток. Процесс заживления включает активацию кератиноцитов и рост эпителия на месте дефекта. Если повреждаются более глубокие слои роговицы, такие как строма, процесс регенерации становится более сложным. Фибробласты трансформируются в миофибробласты, которые способствуют образованию рубцовой ткани, что может привести к снижению прозрачности роговицы. Этот процесс часто сопровождается воспа-

лительной реакцией, которая регулируется факторами роста, такими как TGF- β и PDGF. Важным аспектом является минимизация воспаления, поскольку чрезмерная воспалительная реакция может привести к формированию рубцов и потере прозрачности. Кроме того, роль играют такие факторы, как иннервация роговицы, которая обеспечивает контроль над заживлением, и слезная плёнка, которая способствует увлажнению и защите раны [3,5,13,14].

Склера является плотной соединительной тканью, которая обеспечивает механическую защиту глазного яблока и поддерживает его форму. Особенности заживления склеры обусловлены её низкой васкуляризацией, что замедляет процесс регенерации по сравнению с другими тканями глаза. В отличие от роговицы, склера заживает медленнее из-за низкого кровоснабжения и отсутствия эпителиального слоя, который мог бы способствовать быстрому восстановлению. В процессе регенерации участвуют фибробласты, которые синтезируют коллаген, восстанавливая структуру склеры. Рубцевание в склере может приводить к деформации глазного яблока и нарушению его функции. Например, при хирургических вмешательствах или травмах склеры возможно развитие патологических состояний, таких как стафилома — истончение и выпячивание склеры [4,6,12,14].

Повреждения конъюнктивы обычно заживают быстро благодаря высокой васкуляризации и активной регенерации эпителиальных клеток. Процесс заживления включает миграцию и пролиферацию клеток, которые восстанавливают целостность эпителиального слоя. В некоторых случаях, особенно при хроническом воспалении или хирургических вмешательствах, возможно развитие фиброза, что может привести к нарушению подвижности век и формированию патологических состояний, таких как симблефарон (сращение век и глазного яблока) [2,3,7,12,15,21].

Заключение. Таким образом, понимание процессов рубцевания играет важную роль при разработке стратегий управления заживлением ран после операций по глаукоме, так как позволяет оптимизировать результаты операции и предотвращать возможные осложнения. Точечное воздействие на различные этапы процесса рубцевания является ключевым направлением в коррекции заживления операционной раны не только в хирургии глаукомы, но и в других областях медицины. Разработка методов, направленных на регуляцию воспаления, стимуляцию регенерации тканей и контроль образования рубца, позволят улучшить результаты хирургических вмешательств и ускорить процесс заживления. Исследования в области молекулярной биологии, химии и физики полимеров, а также фармакологии позволяют выявить новые целевые молекулы и пути воздействия, которые могут быть использованы для оптимизации процесса заживления. Это открывает новые возможности для создания инновационных методов лечения и предотвращения осложнений после операций. Следовательно, молекулярно-прицельное воздействие на различные этапы процесса рубцевания является перспективной стратегией, которая может значительно улучшить результаты хирургических вмешательств и повысить качество жизни пациентов.

Литература:

1. Алексеева Н.Т. Морфологические особенности раневого процесса в коже при региональном лечебном воздействии. Дисс. ...д.м.н.- Воронеж, 2014.
2. Германова В.Н., Карлова Е.В., Коригодский А.Р. Методика насыщения биорезорбируемого дренажа циклоспорином А в профилактике послеоперационного рубцевания в хирургии глаукомы. Журнал научных статей. // Здоровье и образование в XXI веке. - 2018. - №1(20). - С. 29-33.
3. Германова В.Н. Насыщение антиглаукоматозных дренажей циклоспорином А как способ пролонгирования действия препарата в борьбе с послеоперационным рубцеванием. // Практическая медицина. - 2018. - №4(16). - С. 92-96.
4. Германова В.Н., Карлова Е.В., Золотарев А.В. Медикаментозная профилактика послеоперационного рубцевания в хирургическом лечении глаукомы. // Вестник офтальмологии. - 2020. - №4(136). - С. 130-137.
5. Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю. Роль факторов роста и цитокинов в репаративных процессах в мягких тканях у больных сахарным диабетом. // Сахарный диабет. - 2014.- Т.17(1).- С.59-70.
6. Луцевич О.Э., Толстых П.И., Тамразова О.Б. и др. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран // Хирургия. 2011. - № 5. - С. 72-77.
7. Максимова Н.В., Люндуп А.В., Любимов Р.О. [и др.] Патофизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2014. - №11-12(69). - С. 110-117.
8. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. // РМЖ. - 2013.- №5.- С.282–289.
9. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К.; пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган. В 3 т. Том 1: глава 3.- М.: Логосфера, 2014.- С.88-120.
10. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Современная концепция избыточного рубцевания в хирургии глаукомы // Офтальмология.– 2015.– №12(4).– С. 9–17.
11. Россинская В.В., Болтовская В.В., Германова В.Н., Карлова Е.В., Кулагина Л.Н. Влияние циклоспорино А на фибробласты теноновой капсулы человека: исследование in vitro. // Морфологические ведомости. – 2021. –№2. – С. 58-66
12. Barbul A., Breslin R.J., Woodyard J.P. [et al.] The effect of in vivo T helper and T suppressor lymphocyte depletion on wound healing // Annals of surgery. – 1989. – Vol.209 (4). – P. 479–483.
13. Blomme E.A., Sugimoto Y., Lin Y.C., Capen C.C., Rosol T.J. Parathyroid hormone-related protein is a positive regulator of keratinocyte growth factor expression by normal dermal fibroblasts. // Mol. Cell. Endocrinol.- 1999.- Vol.152 (1–2).- P.189–197.
14. Chang L., Crowston J.G., Cordeiro M.F. [et al.]. The role of the immune system in conjunctival wound healing after glaucoma surgery // Surv Ophthalmol. – 2000. – Vol.45(1). – P.49–68.
15. Clark R.A.F., Henson P.M. The molecular and cellular biology of wound repair., 2nd edition / R.A.F. Clark. – New York: Plenum Press, 1996. – 611 p.

16. Csosz E., Deak E., Tóth N., [et al.]. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications // FEBS Open Bio.– 2019.– Vol.9(5).– P. 1020-1028.
17. Csosz E., Tóth N., Deak E. [et al.]. Wound–Healing Markers Revealed by Proximity Extension Assay in Tears of Patients following Glaucoma Surgery // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol.19 (12). – P. 4096.
18. Cvenkel B., Kopitar A.N., Ihan A. Inflammatory molecules in aqueous humour and on ocular surface and glaucoma surgery outcome // Mediators of inflammation. – 2010. – Article ID 939602.
19. de Faria, N., Russ H., Rose P. [et al.]. Conjunctival changes and inflammatory aspects in rabbits' conjunctivas induced by fixed combinations of prostaglandin analogues and timolol maleate // J Ophthalmic Inflamm Infect. – 2013. – Vol.3 (1). – P. 22.
20. Doersch K., DelloStritto D., Newell–Rogers M. The contribution of interleukin–2 to effective wound healing // Experimental Biology and Medicine. – 2016. – Vol.242(4). – P. 384–396.
21. Eming S., Martin P., Tomic–Canic M. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation // Sci Transl. Med.– 2014.– Vol.6 (265).– P. 265.
22. Holló G. Wound Healing and Glaucoma Surgery: Modulating the Scarring Process with Conventional Antimetabolites and New Molecules // Glaucoma Surgery. – 2017. – Vol.59. – P. 80–89.
23. Schreml S., Szeimies R.M., Prantl L., Landthaler M., Babilas P. Wound healing in the 21st century. // J. Am. Acad. Dermatol.- 2010.- Vol.63 (5).- P.866–881.
24. Yamanaka O., Kitano–Izutani A., Tomoyose K. [et al.] Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery // BMC Ophthalmology. – 2015. – Vol.15 (suppl. 1). – P. 19–27.
25. Zada M., Pattamatta U., White A. Modulation of Fibroblasts in Conjunctival Wound Healing // Ophthalmology.– 2018.– Vol.125(2).– P. 179–192.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОЦЕССА РУБЦЕВАНИЯ ОПЕРАЦИОННОЙ РАНЫ

*Билалов Б.Э., Билалов Э.Н., Орипов О.И.,
Иноятова Ф.Х., Ходжаева У.З.*

Резюме. В статье рассматриваются ключевые патогенетические аспекты процесса рубцевания операционной раны. Понимание этих процессов имеет важное значение для разработки стратегий управления заживлением ран после операций по глаукоме, оптимизировать исходы операций и предотвращать возможные осложнения. Целенаправленное воздействие на различные этапы рубцевания является важным направлением в коррекции заживления раны не только в хирургии глаукомы, но и в других медицинских областях.

Ключевые слова: операционная рана; рубцевание; патогенетические аспекты.