

Заживление ран у животных: обзор физиологии и клиническая оценка

Cassie N. Lux

Университет Теннесси, ветеринарный колледж, Ноксвилл, TN 37921, США

Для переписки: Cassie Lux, The University of Tennessee Knoxville College of Veterinary Medicine- Small Animal Clinical Sciences, 2407 River Dr, Knoxville, TN 37996–4539, USA. E-mail: clux@utk.edu

Принято 20.07.21

Источники финансирования: автор не получал финансирования за написание этой обзорной статьи. Конфликт интересов: автор не заявляет о конфликте интересов.

Заживление ран — сложный процесс, состоящий из частично совпадающих фаз, направляемых и регулируемых большим числом медиаторов заживления, образующихся непосредственно в зоне раны. Конечная цель заживления ран — образование в месте повреждения ткани со сходной структурой, обеспечивающей защиту тела. Любые изменения нормального процесса заживления могут привести к замедленному заживлению или дополнительному повреждению тканей. Факторы, способствующие нарушению заживления ран, могут быть видоспецифичными и включают как внутренние (системные), так и внешние (обусловленные окружающей средой) факторы. Лечение ран и выявление изменений можно оптимизировать, используя структурированный подход к оценке раны, например, принцип TIME (сокращение, относящееся к следующим категориям: tissue, inflammation or infection, moisture, edge [ткань, воспаление или инфекция, влажность и край раны или нарастание эпителия]). В этой обзорной статье рассматриваются фазы заживления ран, видовые различия в заживлении, описанные причины задержки заживления и внедрение принципа TIME в качестве структурированного подхода к клинической оценке ран.

Введение

Как клиники общего профиля, так и специализированные клиники часто сталкиваются с необходимостью лечения ран у животных. Заживление раны представляет собой сложную серию событий после травмы кожи с участием местных клеток, сосудов и внеклеточного вещества [1, 2]. Для заживления необходимы цитокины и факторы роста для инициации процесса, а затем для его направления и поддержания. Важно отметить, что значительная часть доступной литературы в этом обзоре не относится конкретно к домашним животным. Хотя мы предполагаем, что у собак и кошек заживление происходит в виде сходных фаз и с помощью сходных медиаторов заживления, значительная часть этой инфор-

мации получена не с помощью исследований этих видов. В целом, считается, что заживление ран происходит в три фазы, включая воспалительную фазу, фазу восстановления и фазу созревания [3–6]. Учитывая, что не все раны заживают надлежащим образом, необходимо понимать процесс, чтобы быть в состоянии определить, что необходимо сделать, чтобы заживление перешло в следующую фазу [7, 8].

Фазы заживления ран

При обсуждении фаз заживления ран их часто рассматривают как отдельные и линейно сменяющие друг друга, однако часто их временные границы перекрываются. В одной ране одновременно могут присутствовать признаки более чем одной фазы заживления, хотя каждая часть раны должна завершить предыдущую фазу заживления перед переходом к следующей (рис. 1) [2, 5, 6]. Каждая фаза заживления ран включает серию микроскопических событий с участием медиаторов заживления ран, таких как факторы роста, цитокины и хемокины (табл. 1). В этом обзоре будет подробно описана каждая фаза и медиаторы, ответственные за заживление. Также будут описаны факторы, способные изменить и замедлить заживление ран, так как эти факторы могут привести к более тяжелому повреждению тканей и удлинению фаз заживления [3].

Воспалительная фаза

Хотя воспалительная фаза обычно считается первой фазой заживления ран, некоторые авторы полагают, что заживление ран следует подразделять на четыре фазы, начиная с гемостаза [3, 5, 12]. Воспалительную фазу можно разделить на сосудистые реакции, ведущие к гемостазу, и клеточные реакции, приводящие к притоку лейкоцитов.

Гемостаз

После повреждения кожи традиционные признаки воспаления (покраснение, отек и жар) вызываются вытеканием внутрисосудистой жидкости и крови,



Рис. 1. Фото заживления раны вторичным натяжением у собаки с относительно нормальным ходом процесса после некроза и расхождения краев хирургической раны.

а также закупоркой местных лимфатических отводящих сосудов (рис. 1а) [3]. Из поврежденных клеток высвобождаются vasoактивные соединения, такие как гистамин, серотонин и катехоламины, вызывая временное сужение сосудов, а затем расширение, чтобы жидкость и клетки могли перейти в поврежденные ткани [4, 9]. Обнажение субэндотелиальной ткани после повреждения приводит к активации агрегации и адгезии тромбоцитов (первых клеток, прибывающих к месту повреждения) под действием коллагена и тканевого фактора [3, 6]. Тромбоциты высвобождают серотонин, тромбоксан A_2 и белки адгезии, такие как фибриноген, фибронектин и комплекс фактора фон Виллебранда VIII, которые, вместе с локальным тромбином, стимулируют дополнительную агрегацию тромбоцитов, приводя к формированию тромбоцитарной пробки. Превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина приводит к образованию фибринового сгустка. Фибриновый сгусток обеспечивает гемостаз, барьер для микроорганизмов и матричный «каркас» для прикрепления клеток, а также служит резервуаром факторов роста [3, 9, 10, 13].

Эти изображения показывают фазы заживления раны и включают: (а) воспалительную фазу после санации раны с ранней фазой восстановления, начинающейся в правой части раны; (b) раннюю фазу восстановления с воспалением у краев раны; (c) середину фазы восстановления с ранней стадией эпителизации и сокращения раны; (d) позднюю фазу восстановления со значительным сокращением раны и прогрессивной эпителизацией; и (e) позднюю фазу созревания с минимальным розовым окрашиванием окончательного рубца.

Воспаление

Фибриновый сгусток содержит перекрестно-сшитый фибронектин, активированный фактор

XIII и фибрин, служащий временным внеклеточным матриксом (ВКМ). Тромбоциты высвобождают ряд факторов роста, ответственных за химическое привлечение лейкоцитов (табл. 1) [3, 4, 9, 13]. Под действием vasoактивных соединений, высвобождаемых тромбоцитами, эндотелиальные клетки позволяют привлечение и прохождение лейкоцитов в раневое ложе. Все эти факторы важны, так как общим результатом является миграция лейкоцитов и других клеток в раневое ложе и связывание адгезивных молекул на лейкоцитах и клетках соединительной ткани, формирующее временный ВКМ. Проникновение лейкоцитов в рану начинается в течение нескольких часов после повреждения, сначала (в течение нескольких минут) в раневое ложе поступают нейтрофилы [3, 6, 10]. После нейтрофилов в рану проникают моноциты и лимфоциты.

Рецепторы интегрина на клеточной поверхности нейтрофилов способствуют взаимодействиям между клетками и ВКМ, позволяя нейтрофилам очищать раневое ложе за счет уничтожения микроорганизмов и фагоцитоза некротических остатков и микроорганизмов [1, 3, 6, 9]. Бактерицидная функция нейтрофилов обусловлена высвобождением протеаз, реакционноспособных и токсичных соединений кислорода, и эти продукты также разрушают поврежденные клетки, денатурированный ВКМ и бактериальные продукты [4, 9, 10]. Гнойный материал, присутствующий в раневом ложе, состоит из раневой жидкости и продуктов, образующихся в результате этой функции нейтрофилов, и отражает воспалительный процесс (рис. 1а). Нейтрофилы не только очищают раневое ложе и оздоравливают его, но и высвобождают цитокины, активирующие экспрессию факторов роста в макрофагах, кератиноцитах и фибробластах (табл. 1) [13].

Моноциты, необходимые для заживления ран, проникают в рану после нейтрофилов и превра-

щаются в тканевые макрофаги. Тканевые макрофаги — преобладающий тип клеток на последующих стадиях заживления ран, и длительное нахождение инородного материала или бактерий приводит к пролиферации макрофагов, характерной для хронического воспаления [4]. Вначале макрофаги ответственны за фагоцитоз некротического материала, микроорганизмов и нейтрофилов в состоянии апоптоза, и играют значительную роль в стимуляции заживления раны в качестве наиболее значимых производителей факторов роста и медиаторов заживления [1, 3, 9, 10, 13]. Макрофаги могут образовывать ≤ 100 белков, активных на этой фазе (табл. 1) [3, 4, 9, 10]. Образующиеся в результате факторы роста и цитокины ответственны за миграцию клеток, пролиферацию клеток, образование и поддержание ВКМ, что подчеркивает необходимую роль макрофагов в переходе от воспалительной фазы к восстановительной и пролиферативной [3]. На протяжении воспалительной фазы временный ВКМ изменяется под действием нейтрофилов и макрофагов. Конечным результатом является образование грануляционной ткани из временного ВКМ (рис. 1а, б) [3, 4, 13].

В здоровом раневом ложе гемостаз и воспалительная фаза обычно завершаются за 72 ч, а значительное загрязнение раны приводит к длительному присутствию нейтрофилов и потенциальной задержке заживления [3, 6].

Фаза восстановления

Переход от воспалительной фазы к фазе восстановления происходит по мере снижения количества воспалительных клеток в ране; однако моноциты продолжают мигрировать в рану и активируются, превращаясь в макрофаги [9–11]. На этой фазе основную роль играют три типа клеток, включая фибробласты, эндотелиальные клетки и кератиноциты. Фазу восстановления также иногда называют фазой пролиферации в связи со значимостью пролиферации этих трех типов клеток. Для этой фазы характерно появление грануляционной ткани, реэпителизация и сокращение раны, и она включает восстановление кровоснабжения посредством ангиогенеза за счет эндотелиальных клеток, создание барьера для проницаемости посредством реэпителизации за счет кератиноцитов и усиление поврежденной ткани дермы за счет фиброплазии [3, 4, 11].

Формирование грануляционной ткани

В здоровой ране временный ВКМ превращается в грануляционную ткань посредством серии событий, стимулируемых активированными макрофагами, в течение 3–5 дней после повреждения. Временный ВКМ служит каркасом для миграции фибробластов и эндотелиальных клеток, создавая возможность для ангиогенеза и фиброплазии [3,

4]. Фиброплазия приводит к скоплению фибробластов и формированию дермального матрикса, тогда как ангиогенез приводит к образованию новых капилляров; оба эти процесса приводят к характерному мясистому зернистому виду этой ткани (рис. 1б, с) [3, 11, 13].

Фиброплазия

Фибробласты привлекаются в рану посредством активированных макрофагов, которые высвобождают медиаторы, стимулирующие дальнейшую миграцию фибробластов, пролиферацию и экспрессию интегринов (табл. 1) [3, 4, 9, 11]. Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы многих клеток, контролирующие миграцию, пролиферацию и клеточную сигнализацию [3, 14, 15]. Интегрины активируют многие сигнальные пути, которые стимулируются факторами роста; это дает основания полагать, что факторы роста и интегрин могут действовать синергически [3]. В дополнение к интегринам, фибронектин временного ВКМ позволяет связывание фибробластов с ВКМ и усиливает активность фибробластов [3].

Проникнув в рану, фибробласты выполняют свою основную функцию синтеза белков, в том числе выработку коллагена, эластина и протеогликанов, а также секрецию лизилоксидазы для образования поперечных сшивок коллагена [3, 9, 11]. Некоторые из фибробластов также превращаются в миофибробласты, важные для сокращения площади раны [3]. Настолько же важно образование фибробластами протеаз, удаляющих поврежденные белки матрикса. Эти поврежденные белки должны быть удалены для правильного встраивания нового коллагена, эластина и протеогликанов. Эти протеазы являются членами семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), включающего коллагеназы, желатиназы и стромелизины, и секретируются всеми основными клеточными типами на фазе восстановления [4, 11]. Коллаген III типа — преобладающий коллаген, образуемый фибробластами для образования грануляционной ткани на ранней стадии процесса заживления раны, максимальная секреция наблюдается на 5–7 дни [3, 16]. Постепенно коллаген III типа замещается коллагеном I типа, и начинается образование коллагена VI типа (регулирующего состав и сборку дермального матрикса) параллельно с коллагеном I [16]. В конечном итоге новый коллагеновый матрикс замещает временный ВКМ.

Ангиогенез

Процесс неоваскуляризации осуществляется эндотелиальными клетками, расположенными вблизи поврежденных тканей в ране. Сначала ангиогенез начинается с миграции местных эндотелиальных клеток в рану. Это происходит за счет дестабили-

Таблица 1. Краткое описание распространенных медиаторов заживления ран. Указаны фазы заживления, на которых эти медиаторы активны или образуются, клетки, ответственные за высвобождение медиатора, и описанные функции медиаторов.

Медиатор заживления	Фаза заживления	Образующие клетки	Функции медиатора
Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ) [10, 11, 13]	Воспалительная Восстановления	Эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, фибробласты	Пролиферация и миграция фибробластов Индуктор белков ВКМ Опосредует функцию ТФР- β в коллагене Возможно участие в ангиогенезе
Эпидермальный фактор роста (ЭФР) [4, 9, 11, 13]	Воспалительная Восстановления	Кератиноциты, макрофаги, тромбоциты	Пролиферация и миграция кератиноцитов Пролиферация фибробластов Отложение ВКМ
Фактор роста фибробластов (ФРФ) [4, 9–11, 13]	Воспалительная Восстановления	Эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги, тучные клетки	Активация эндотелиальных клеток и ангиогенез Пролиферация и миграция фибробластов Пролиферация и миграция кератиноцитов Отложение ВКМ Стимулирует сокращение раны
Фактор роста гепатоцитов (ФРГ) [10, 13]	Восстановления	Мезенхимальные клетки	Усиление ангиогенеза Пролиферация и миграция кератиноцитов Выработка ММП кератиноцитами
Инсулиноподобный фактор роста (ИФР) [4, 9, 11, 13]	Воспалительная Восстановления	Фибробласты, кератиноциты, макрофаги печени, нейтрофилы, тромбоциты, скелетные мышцы	Пролиферация фибробластов Пролиферация и миграция кератиноцитов Активация эндотелиальных клеток Ангиогенез Синтез коллагена и отложение ВКМ Клеточный метаболизм
Фактор роста тромбоцитарного происхождения (ФРТП) [9–11, 13]	Воспалительная Восстановления Созревания	Эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты, макрофаги, тромбоциты	Миграция лейкоцитов Ангиогенез Индуктирует фенотип миофибробластов Активация фибробластов и иммунных клеток Отложение ВКМ Усиление синтеза коллагена, способствует обновлению коллагена и образованию перекрестных сшивок Повышение ТИМП, снижение ММП
Трансформирующий фактор роста- α (ТФР- α) [9, 10, 13]	Воспалительная Восстановления	Кератиноциты, макрофаги, тромбоциты	Пролиферация и миграция кератиноцитов Резепитализация
Трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β) [9–11, 13]	Воспалительная Восстановления Созревания	Фибробласты, макрофаги, тромбоциты	Хемотаксис нейтрофилов и макрофагов Пролиферация и миграция фибробластов Способствует миграции кератиноцитов Стимулирует ангиогенез Дифференциация миофибробластов Отложение ВКМ Усиление синтеза коллагена, повышение ТИМП, снижение ММП
Фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) [4, 9–11]	Воспалительная Восстановления	Эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты, макрофаги	Повышение проницаемости сосудов Пролиферация эндотелиальных клеток Способствует и регулирует ангиогенез
Матриксная металлопротеиназа (ММП) [3, 4, 11, 13]	Воспалительная Восстановления Созревания	Эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты, макрофаги	Несколько семейств ММП (коллагеназы, желатиназы, стромелизины) Активация других ММП Разрушение базальных мембран клеток, коллагенов, других белков Способствует клеточной миграции Ремоделирование коллагена
Тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы (ТИМП) [3, 4, 11]	Воспалительная Восстановления Созревания	Эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги	Ингибирует ММП Миграция и апоптоз гладких мышц сосудов Уравновешивает отложение и удаление коллагена во время ремоделирования ВКМ
Интерлейкин-1 (ИЛ-1) [4, 10, 11, 13]	Воспалительная Восстановления	Кератиноциты, макрофаги, нейтрофилы	Активация экспрессии фактора роста макрофагов, кератиноцитов и фибробластов Пролиферация и миграция кератиноцитов Пролиферация и миграция фибробластов Ангиогенез Синтез и расщепление белка ВКМ Синтез коллагена
Интерлейкин-6 (ИЛ-6) [4, 9, 11]	Восстановления	Фибробласты, макрофаги, нейтрофилы	Пролиферация и миграция фибробластов Пролиферация кератиноцитов Синтез и расщепление белка ВКМ Синтез ТИМП
Интерлейкин-10 (ИЛ-10) [10]	Воспалительная Восстановления	Кератиноциты, мононуклеарные клетки	Ограничение и прекращение воспалительных реакций Регулирует рост и дифференциацию кератиноцитов, эндотелиальных клеток и иммунных клеток
Фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) [4, 9–11, 13]	Воспалительная Восстановления	Макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы	Активация экспрессии фактора роста макрофагов, кератиноцитов и фибробластов Краевое стояние нейтрофилов и цитотоксичность Пролиферация и миграция фибробластов Пролиферация кератиноцитов Синтез и расщепление белка ВКМ Метаболический субстрат

ВКМ — внеклеточный матрикс.

зации зрелых кровеносных сосудов протеиназами (ММП и гепариназой), и эти протеиназы также разрушают ВКМ, высвобождая запасенные факторы роста [17]. Каркас, образованный ВКМ, и запасенные в нем и высвобождающиеся факторы роста делают его необходимым способствующим фактором этого процесса. Существует ряд факторов, стимулирующих ангиогенез, включая цитокины, высвобождаемые макрофагами, низкое давление кислорода из-за травмы тканей, молочную кислоту и факторы роста (табл. 1) [3, 10, 18]. Фактор роста эпителия сосудов (ФРЭС) вносит значительный вклад в васкулогенез и ангиогенез, в дополнение к влиянию на скорость заживления раны.

Преобладающий фактор, воздействующий на эндотелиальные клетки — ФРЭС, обладающий митогенным действием, вызывая пролиферацию клеток, и индуцирующий дальнейшую миграцию и разрастание эндотелия посредством рецепторов интегрин [3, 15, 17]. Разрастание кровеносных сосудов контролируется не только активаторами, упомянутыми выше, но и ингибиторами пролиферации и миграции, такими как ангиостатин, эндостатин и антитромбин III [17]. Эндотелиальные клетки образуют столбики, которые в конечном итоге формируют просвет [4, 17]. Новообразованные кровеносные сосуды поддерживают высокую метаболическую потребность раны, поставляя питание и кислород [11]. В конечном итоге эти новообразованные сосуды регрессируют и подвергаются обратному развитию в процессе ремоделирования, и происходит апоптоз, регулируемый упомянутыми ранее ингибиторами и тромбоспондином [4, 17, 19]. Из-за таких изменений грануляционная ткань становится бледнее и менее мясистой. Важно отметить, что ярко-красный цвет грануляционной ткани нормален в начале этой фазы, а бледный цвет в начале процесса заживления следует считать нарушением (рис. 1b, c).

Реэпителизация

Реэпителизация, восстанавливающая барьер для проникновения, начинается с миграции соседних кератиноцитов в рану. Если рана не затрагивает все слои, миграция кератиноцитов происходит очень быстро из придатков кожи, таких как волосяные фолликулы, когти и сальные железы [3, 4, 20]. Если рана глубокая и затрагивает все слои, реэпителизация невозможна до тех пор, пока рана не заполнится слоем грануляционной ткани, что называют заживлением вторичным натяжением [20]. Хотя миграция кератиноцитов может начаться уже через 24 ч после ранения, эпителизация обычно становится видимой через 4–5 дней (рис. 1c) [3, 4]. Миграция начинается с изменения формы кератиноцитов на плоскую и продолговатую, формирования выростов, напоминающих ложноножки (ламеллоподий),

потери соединений клеток с матриксом и с другими клетками и формирования нитей актина в цитоплазме кератиноцитов [3, 20]. Кератиноциты распространяются по ране, образуя «эпителиальный язык»: ламеллоподии позволяют кератиноцитам «выползать» из матрикса, богатого фибронектином; кератиноциты достигают центра раны, миграция останавливается за счет контактного ингибирования и контакты клетка-клетка и клетка-матрикс восстанавливаются [3, 20]. Присутствие ММП-1 (коллагеназы) приводит к разрушению базальной мембраны кератиноцитов и плотных контактов с коллагеном I, позволяя движение к центру раны посредством интегринов в области коллагена I, не подвергшихся действию ММП-1 [16, 21].

Кератиноциты также начинают пролиферировать после начальной миграции, в течение 1–2 дней после повреждения, чтобы гарантировать достаточное количество клеток для миграции и покрытия раны [3, 4]. В центре раны индекс пролиферации наибольший, а количество клеточных слоев — наименьшее. Существует ряд медиаторов, стимулирующих миграцию кератиноцитов, пролиферацию и процесс реэпителизации (табл. 1) [3, 11, 13]. После реэпителизации базальная мембрана формируется заново (обычно за 7–9 дней) с образованием трехмерной сетки из коллагена IV [3]. После восстановления контакта кератиноцитов с базальным слоем они возвращаются к своей исходной форме «булыжника» и образуются слои эпидермиса [4, 20].

Сокращение площади раны

Миофибробласты играют важную роль в сокращении раны. Как упоминалось ранее, миофибробласты образуются из фибробластов дермы. Фибробласты дермы стимулируются для дифференциации в миофибробласты, экспрессирующие α -актин гладких мышц, посредством индукции трансформирующим фактором роста (ТФР) — β примерно через четыре дня после ранения (табл. 1) [3, 13, 20]. Направление миофибробластов совпадает с линиями сокращения раны, и сокращение происходит в направлении линий натяжения кожи [3]. Миофибробласты удлиняются, позволяя внутриклеточному актину взаимодействовать с фибронектином и коллагеном в матриксе раны посредством интегринов. Затем миофибробласты укорачиваются, подтягивая коллаген к клетке и вызывая сокращение [3, 9, 13, 20]. Удлинение и сокращение миофибробластов опосредуется 5-гидрокситриптамином, ангиотензином, вазопрессином, брадикининами, эпинефрином и норэпинефрином [3]. Скорость сокращения раны имеет обратную зависимость от концентрации коллагеновой решетки и пропорциональна числу клеток [22]. Сокращение раны достигает пика примерно через 2 недели после ранения и важно для заживления

глубоких ран, затрагивающих все слои (рис. 1d) [3]. Сокращению раны препятствует чрезмерное натяжение краев раны, и механизм отрицательной обратной связи останавливает сокращение, когда края раны соприкоснутся. Кроме того, некротические ткани создают механическое препятствие для сокращения и эпителизации [11]. Если сокращение раны прекращается прежде, чем вся поверхность раны будет закрыта, оставшаяся грануляционная ткань должна закрыться эпителием за счет реэпителизации.

Фаза созревания

Ремоделирование тканей возникает на всех фазах заживления раны, по мере того как фибриновый сгусток ремоделируется с образованием бесклеточного рубца [3, 9]. Отличительными особенностями этой фазы являются апоптоз и ремоделирование коллагена. Апоптоз эндотелиальных клеток и миофибробластов приводит к снижению содержания клеток в грануляционной ткани и переходу в рубец [4, 9, 11, 23]. Апоптоз эндотелиальных клеток приводит к нормализации плотности сосудов в ране и изменению цвета рубца с красного на более бледный по мере снижения числа сосудов (рис. 1e) [11, 20, 14]. Хотя концентрация многих факторов роста снижается на этой фазе, ТФР- β , по-видимому, играет значимую роль, стимулируя выработку коллагенов I и III и, вероятно, играет роль в рубцевании [3, 9, 24].

Разрушение коллагена III с усилением синтеза коллагена I регулируется сложным взаимодействием между ММП и тканевыми ингибиторами ММП (табл. 1) [3, 6, 25, 26]. Коллагеновые волокна образуют более толстые пучки и начинают образовывать перекрестные шивки, повышающие прочность раны на растяжение; однако это изменение медленное и постепенное. Прочность раны на растяжение через три недели и один месяц достигает примерно 20 и 40 % от прочности до травмы, соответственно, а окончательный рубец достигает только 70–80 % прочности здоровой ткани [12, 27, 28]. Конечным результатом этой фазы является бесклеточный рубец, состоящий главным образом из коллагена I, и глубокие раны, затрагивающие все слои, лишены придаточных структур (рис. 1e) [3, 4, 9, 10]. Любое изменение на фазе ремоделирования может привести к чрезмерному рубцеванию или хроническому заживлению раны [13, 29].

Видовые различия в заживлении ран

Хотя обычно полагают, что заживление ран у животных проходит сходно и с теми же фазами, окончательный результат заживления может различаться в зависимости от вида (рис. 2). Животных использовали в качестве переходных моделей для изучения заживления ран у людей в связи со стоимостью, возможностью генетических изменений, ускоренным



Рис. 2. Изображения, показывающие фазу восстановления при заживлении ран у разных видов животных.

(a) Здоровая грануляционная ткань у собаки ярко-красная, зернистая и располагается в границах раны.

(b) Здоровая грануляционная ткань у кошки более бледного красного цвета и более ровной текстуры.

(c) Чрезмерный объем грануляционной ткани («дикое мясо») у лошади, когда грануляции выступают за границы раны и нависают над кожными краями.

заживлением и возможностью получения тканей для анализа и исследования [30–32]. Это означает, что существует ряд исследований заживления ран на животных, позволяющих получить некоторые сравнительные результаты. Например, у крыс и мышей заживление происходит преимущественно за счет сокращения раневого ложа, а у белых свиней, кожа которых плотно связана с подлежащими тканями — преимущественно за счет реэпителизации [32–36].

У непарнокопытных, у которых травмы встречаются часто, дороги в лечении и часто приводят к эвтаназии [37], проводились сравнительные исследования процесса заживления у лошадей и пони. По сравнению с пони, у лошадей наблюдается замедленное заживление и предрасположенность к избытку грануляционной ткани («дикое мясо»), особенно при ранах дистальных частей конечностей. В целом, рост фибробластов в ранах туловища у лошадей выше, чем в ранах конечностей, кроме того, у лошадей наблюдается значительно меньший рост фибробластов при ранах конечностей, чем у пони [38]. Причинами чрезмерного образования грануляционной ткани могут быть инородные тела, костный секвестр, новообразования, загрязнение окружающей среды, недостаток мягких тканей в области раны и расположение в подвижной области [37].

Сокращение площади раны играет более значимую роль при заживлении у пони, тогда как у лошадей заживление происходит преимущественно за счет реэпителизации [39, 40]. У лошадей миофибробласты в ране организованы беспорядочно, что является предполагаемым механизмом слабой сократительной активности [40, 41]. Кроме того, у лошадей наблюдается слабая воспалительная реакция, характеризующаяся недостаточной выработкой медиаторов воспаления и хемоаттрактантов лейкоцитами, при этом воспалительная реакция длительная [39]. В дополнение к аномальному воспалению у лошадей есть признаки усиленного ангиогенеза, нарушение регуляции разрушения ВКМ из-за меньшей активности ММП-1 и большего количества дезорганизованного коллагена, все эти факторы ведут к чрезмерному образованию ВКМ [37, 39, 41]. У лошадей грануляционная ткань образуется очень быстро (быстрее, чем у пони и крыс), однако воспалительная реакция замедлена, включая длительное присутствие фибробластов и ТФР- β , что ведет к чрезмерному образованию грануляционной ткани [41]. Такой чрезмерный объем грануляционной ткани и ВКМ ведет к клинической картине избыточных грануляций («дикое мясо») [37, 39].

Описанные видовые различия в заживлении у собак и кошек включают разный характер формирования грануляционной ткани и сниженную перфузию кожи, менее выраженное образование

грануляционной ткани и эпителизацию, меньшее сокращение тканей и меньшую прочность зажившей ткани у кошек [42, 43]. Полагают, что эти различия обусловлены различиями кожных ангиосом (области ткани с кровоснабжением определенными сосудами) у собак и кошек, а также тем фактом, что у собак развивается более устойчивая ранняя воспалительная реакция. Кожные ткани снабжаются кровью из подкожного сплетения, в которое поступает кровь непосредственно из кожных сосудов, и по сравнению с кошками, у собак больше плотность сосудов третьего и более высшего порядка [43, 44]. Формирование грануляционной ткани у собак начинается на дне раны, и ткань темно-красного цвета может покрыть всю поверхность раны, тогда как у кошек грануляционная ткань образуется на периферии раны, распространяется к центру и имеет более бледный цвет [42, 43, 45]. В предыдущей публикации сообщается, что заживление разрезов у кошек занимало до 7 дней, а их прочность на разрыв была наполовину меньше, чем у собак [42], что, вероятно, обусловлено замедленной выработкой коллагена и незрелым коллагеном в раневом ложе. У кошек описан тип ложного заживления, когда при внешнем осмотре разрез выглядит нормально зажившим, однако нормальное физиологическое напряжение ведет к расхождению раны, при этом подлежащие ткани оказываются незажившими [45]. В связи с тем, что ложное заживление у кошек может быть связано с другими нарушениями заживления, возможно, кошкам следует оставлять швы дольше, чем общепринятые 10–14 дней. Показано, что удаление подкожной ткани во время хирургической процедуры отрицательно сказывается на перфузии кожи, образовании грануляционной ткани, сокращении раны и эпителизации как у собак, так и у кошек [43]. Еще одно наблюдение, характерное для кошек — образование медленно заживающих карманов в ране. Они выглядят как связанные с раной карманы, выстланные грануляционной тканью, которая не сокращается и не эпителизируется даже после хирургического ушивания [33, 46]. Лечение незаживающих карманов часто требует формирования нового кровоснабжения, например, с помощью сальниковых лоскутов на ножке или других лоскутов, содержащих сосуд [45–47].

Факторы, влияющие на заживление ран

Хронические раны являются значительной причиной заболеваемости у людей. Некоторые типичные особенности хронических ран — высокое количество бактерий, высокое содержание воспалительных цитокинов, протеаз и реакционноспособных соединений кислорода, разрушенный и нефункциональный ВКМ и стареющие клетки с низкой митогенной активностью [48–50]. Существует ряд

причин плохого или замедленного заживления ран, и установление причины может включать сбор подробного анамнеза и диагностическое обследование, например, полный клинический осмотр, биопсию тканей, посев, анализ крови и визуальную диагностику [12].

Факторы, связанные с инфекцией

Клиническое определение инфекции включает связанные с инфекцией симптомы, такие как боль, покраснение, отек и гнойный экссудат, а также плотность бактерий >1 млн колониеобразующих единиц на мм^3 ткани [51]. Однако, существует также непрерывный инфекционный процесс, который начинается с микробного загрязнения, когда рост минимален и клинические эффекты отсутствуют, прогрессирует до колонизации в результате бактериального роста, что приводит к повреждениям тканей, и, в конечном итоге, до критической колонизации, когда иммунный ответ хозяина перестает справляться с размножением бактерий, что ведет к инфекции [52]. Бактерии влияют на заживление раны за счет высвобождения разрушительных факторов вирулентности, факторов адгезии и антифагоцитарных факторов, а также вызывая лизис нейтрофилов. Лизис нейтрофилов приводит к высвобождению цитотоксических веществ в раневом ложе, способствуя некрозу тканей и нарушению нормальных функций [50, 53]. Длительная воспалительная реакция в результате присутствия бактерий ухудшает заживление раны и способствует переходу в хроническую форму из-за большого количества воспалительных цитокинов и дисбаланса между ММП и тканевыми ингибиторами ММП [53]. Наиболее распространенными описанными бактериями, вызывающими инфекции хирургической раны, являются *Staphylococcus sp.*, распространенные условно-патогенные микроорганизмы [54, 55]. Известные факторы риска хирургической инфекции, применимые также к открытым ранам у собак и кошек, включают гипотермию, гипотензию и низкую оксигенацию тканей [55, 56]. Кроме того, отсутствие повязки на ране для защиты от загрязнения из внешней среды, особенно на воспалительной и ранней восстановительной фазах, может привести к инфекции и задержке заживления раны.

В недавней литературе большое внимание уделяется частоте и последствиям образования биопленок в хронических ранах. Биопленки обнаружены в $\leq 60\%$ биоптатов хронических ран у людей, хотя обнаружить их стандартными культуральными методами может быть сложно, и для идентификации возбудителей часто требуются методы молекулярной диагностики [57–59]. Подозревают, что биопленки являются причиной устойчивой инфекции имплантатов у мелких животных, и описано наличие биопленки на поверхности раны собаки и на многово-

локонном шовном материале у двух собак [59–61]. Распространенной бактерией в ранах собак и кошек является *Staphylococcus pseudintermedius*, и сообщается, что она способна образовывать биопленку [61]. В ранах лошадей часто присутствует несколько видов бактерий, и имеются доказательства формирования биопленки [62, 63]. Биопленку в ране можно подозревать при задержке заживления без видимой причины более чем на 3 недели, хрупкости грануляционной ткани и неприятном запахе от раны при минимальных признаках локальной инфекции [59]. Лечение в случае биопленки хорошо описано в предыдущих публикациях [58, 59].

Лекарственные препараты

Наиболее распространенные препараты с потенциальным отрицательным влиянием на заживление раны включают кортикостероиды, химиотерапевтические средства, иммуносупрессивные препараты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В небольшом количестве публикаций поддерживается концепция, что НПВП подавляют заживление костной ткани у грызунов, кроликов и собак [64, 65]. Хотя большинство данных получено на грызунах, НПВП, по-видимому, снижают прочность заживших мягких тканей на разрыв, вероятно, за счет механизмов, включающих снижение проницаемости эндотелиальных клеток и препятствия для клеточной сигнализации на воспалительной фазе из-за недостаточности простагландина [65–68]. НПВП часто применяются в качестве эффективного обезболивающего средства для животных, и, несмотря на некоторые опасения по поводу заживления ран, авторы стандартно применяют НПВП при лечении ран.

Иммуносупрессоры применяются при ряде заболеваний животных, включая иммуноопосредованные заболевания и новообразования. Влияние химиотерапии на заживление, по-видимому, зависит от класса и дозы препарата, а также времени между введением препарата и ранением [69]. Однако поскольку химиотерапия воздействует на быстро делящиеся клетки, такие как фибробласты, ее следует избегать во время заживления ран [70]. Метотрексат препятствует адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и снижает хемотаксис нейтрофилов, и его применение связано с расхождением ран и повышением частоты инфекций у людей после операций [71–73]. Если химиотерапия необходима пациенту с заживающей раной, ее следует приостановить или отсрочить до полного заживления. Подобным образом, опубликованной информации о влиянии лефлунамида на заживление ран очень мало; показано, что он останавливает пролиферацию лимфоцитов и подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [72]. Азатиоприн, по-видимому,

минимально влияет на заживление, хотя доступных данных очень мало [72, 74].

Описанные микроскопические эффекты кортикостероидов при заживлении включают сниженную экспрессию цитокинов, ведущую к снижению митогенных стимулов и хемотаксиса, снижение адгезии и миграции нейтрофилов, менее выраженной инфильтрации раны макрофагами, подавлению миграции фибробластов и отложения коллагена [72, 75–78]. Клинические последствия этих эффектов включают расхождение раны, замедленное заживление вторичным натяжением и инфекцию [72, 79]. Важно, что эти эффекты зависят от дозы и длительности лечения, и кратковременное лечение (5–10 дней), по-видимому, оказывает минимальное влияние на заживление ран у людей [75, 80]. Сообщается, что витамин А в значительной степени обращает влияние кортикостероидов на заживление ран, и его можно рассмотреть в качестве дополнительного лечения ран у пациентов, получающих длительную кортикостероидную терапию [81, 82]. Хотя кортикостероидов следует избегать во время заживления ран, кратковременное лечение (5–10 дней) может быть безопасным. Если требуется более длительный курс и очевидно плохое заживление раны, следует рассмотреть применение витамина А.

Метаболические заболевания

Эндокринные заболевания, такие как сахарный диабет, гипердренокортицизм и гипотиреоз, а также уремия, наблюдаемая при хронической почечной недостаточности или остром повреждении почек, осложняют заживление ран. Сахарный диабет приводит к гипергликемии, мешающей транспорту аскорбиновой кислоты в фибробластах и лейкоцитах, а также способствующей дисфункции почек и нарушению питания, все из которых могут привести к нарушению заживления и повышению риска инфекции [69, 72, 83]. Аскорбиновая кислота необходима для синтеза коллагена, митоза клеток и миграции моноцитов [84, 85]. Хотя причинная роль диабета в осложнениях заживления ран у собак и кошек не описана, его следует считать потенциальным фактором риска, и контроль гликемии позволяет свести риск к минимуму [69, 86]. При гипердренокортицизме надпочечники вырабатывают избыток кортизола и, следовательно, большинство последствий для заживления ран сходно с перечисленными выше для экзогенных кортикостероидов. Сообщается, что как гипердренокортицизм, так и гипотиреоз повышают риск послеоперационных инфекций раны [87]. При тяжелой уремии в результате острого повреждения почек обнаружено подавление пролиферации капилляров и фибробластов, а при хронических заболеваниях почек — замедленное формирование грануляционной ткани из-за снижения

ангиогенеза и клеточной пролиферации в сочетании с хроническим воспалением [69, 88]. Если известно, что у пациента, которому необходимо лечение раны, есть метаболические заболевания, следует как можно скорее принять все возможные меры для нормализации метаболических нарушений (например, контроль гликемии при диабете, заместительная терапия тиреоидным гормоном при гипотиреозе и терапия трилостаном при гипердренокортицизме).

Питание

Неполноценное питание или недостаточность некоторых питательных веществ может изменить нормальную реакцию заживления ран и привести к длительному воспалению, сниженной пролиферации фибробластов и изменению синтеза коллагена, приведя к снижению прочности раны и повышению риска инфекции [84, 89]. Наличие раны приводит к усилению катаболического состояния у животного пропорционально тяжести повреждения, и при неполноценном питании недостаток белка, жиров и углеводов, необходимых для всех фаз заживления раны, ведет к задержке заживления [69, 85, 86]. Плохое питание может быть обусловлено имеющимся заболеванием или катаболическим состоянием, связанным с раной, при недостаточном потреблении пищи в период заживления. Глюкоза — основной источник энергии для клеток, таких как лейкоциты и фибробласты, и углеводы в рационе являются важным ее источником [84, 86]. Недостаток белка во время заживления связан с задержкой заживления ран, расхождением краев разрезов, вероятно, из-за нарушения фиброплазии и отложения коллагена, а также повышением частоты инфекций раны, вероятно, из-за ухудшения функции лейкоцитов и иммунной системы [69, 84, 90–92]. При концентрации белка в сыворотке < 2 г/дл возможно ухудшение заживления ран [91]. Если пациент выглядит неполноценно питающимся или имеет гипопроотеинемию, рекомендуется энтеральное кормление высококачественным кормом, и если пациент отказывается есть добровольно, может потребоваться кормление через зонд (например, носо-пищеводный или эзофагостомическую трубку). Некоторым пациентам с гипопроотеинемией и тяжелобольным может принести пользу переливание плазмы, хотя это не является лечением первой линии. Электролиты, минеральные вещества (медь и цинк) и витамины являются кофакторами при заживлении ран.

Магний необходим для формирования белка, синтеза коллагена и роста тканей [77, 78, 84, 86]. В дополнение к благоприятному действию во время кортикостероидной терапии сообщается, что витамин А восстанавливает заживление, осложненное новообразованиями, сахарным диабетом и радиацией [77, 78, 84, 86]. Предполагают, что заживляю-

щее действие витамина А обусловлено улучшением воспалительной реакции, повышением количества рецепторов эпидермального фактора роста и усилением синтеза коллагена [81, 82, 93].

Местоположение

Местоположение раны может быть предрасполагающим фактором осложнений, таких как инфекция, расхождение краев раны и замедленное или недостаточное заживление. Раны, расположенные в зонах костных выступов, подвергаются сдавливанию между костью и окружающими поверхностями или повязками, что приводит к повреждению тканей, сдавливанию капилляров с ишемией и аваскулярному некрозу [94, 95]. Распространенные зоны таких ран, испытывающих давление, включают седалищный бугор, локтевой отросток, бугор пяточной кости, большой вертел, акромион лопатки, латеральный надмыщелок плечевой кости, латеральный мыщелок большеберцовой кости, латеральные лодыжки, латеральные поверхности 5 пальца и грудину. Раны над суставами, особенно с разгибательными поверхностями, часто находятся в движении и подвергаются натяжению, сдавливанию и сдвигу. Чрезмерное движение нарушает заживление, и наложение шин или гипсовых повязок может помочь заживлению [86]. Подушечки лап — уникальная ткань, которая расплющивается под действием веса при опоре, чтобы амортизировать толчки, и соприкасается с загрязнителями из окружающей среды. Функция подушечек лап и их близкий контакт с загрязнителями делают их восприимчивыми к нарушениям заживления и инфекции, поэтому могут быть полезны повязки, исключающие контакт с землей и перераспределяющие силы в сторону от подушечек (повязка с двумя вогнутыми вставками в форме раковины моллюска или лонгет) [96].

Лучевая терапия

Лучевая терапия может вызвать образование ран, вторичное расхождение краев раны после операций и снижение сопротивляемости тканей инфекции. Радиация наносит значительный ущерб быстро делящимся клеткам, включая эпителий и эндотелий, фибробласты и миофибробласты, участвующие в заживлении [97]. Поздние эффекты радиации приводят к общему снижению снабжения раны кислородом из-за прогрессивного снижения кровоснабжения в результате фибротической микроангиопатии, что приводит к осложнению заживления ран [70, 98].

Принцип оценки ран TIME

Группа специалистов по заживлению ран создала акроним TIME как обозначение метода, способствующего последовательному подходу к оценке

и лечению ран перед их ушиванием или при заживлении вторичным натяжением [11]. Использование концепции TIME позволяет практикующему врачу структурировать наблюдения и лечение ран с помощью следующих четырех категорий: ткань (tissue; T), воспаление / инфекция (inflammation/infection; I), влага (moisture; M) и края раны / нарастание эпителия (edge of wound/ epithelial advancement; E) [11, 58, 99]. Недавно эта концепция была обновлена с включением общей оценки пациента, а не только раны [100]. Новый подход включает обследование пациента, рассмотрение плана мультидисциплинарного лечения, лечение и контроль системных заболеваний и затем применение концепции TIME для лечения раны с периодической оценкой хода процесса [100]. Концепция TIME наиболее эффективна, когда клиницист оценивает каждую рану по каждой категории, определяет, требует ли какая-либо категория вмешательства и корректирует планы лечения по результатам оценки.

Ткань (Т)

В категории «ткань» концепции TIME основное внимание уделяется оценке и идентификации некротических и нежизнеспособных тканей, загрязнений, слущенных клеток, экссудата и биопленки, и определению лечения. Присутствие некротических тканей или инородного материала требует лечения, так как они служат очагом инфекции на воспалительной фазе и препятствуют реэпителизации и сокращению раны на фазе восстановления. После повязок в раневом ложе или на окружающей коже могут оставаться пленки или экссудат в зависимости от используемого материала, и их можно удалить путем очистки или промывания раны. Кроме того, очистка и промывание раны позволяют удалить поверхностные загрязнения и загрязненные экссудаты, тогда как санация раны удаляет некротическую ткань, способствующую воспалению и действующую как очаги инфекции [101–103]. Промывание и санация ран подробнее описаны в других источниках [7, 58, 59, 99, 101]. Терапия ран с отрицательным давлением (ТРОД) часто рассматривается как важный метод лечения в данной категории, поскольку полагается, что он разрыхляет некротические остатки и облегчает санацию раны, а также способствует удалению экссудата и инфекционных материалов [58, 99].

ТРОД широко применяется в медицине и набирает популярность в ветеринарии, хотя опубликованных работ на эту тему в ветеринарной литературе не очень много. ТРОД заключается в равномерном приложении к ране отрицательного давления с помощью повязки из пористого материала, которая накладывается на раневое ложе и закрывается клейким непроницаемым материалом, покрывающим также окружающую кожу, создавая закрытую си-

стему [104, 105]. Описанные преимущества ТРОД включают снижение отека за счет удаления избытка интерстициальной жидкости, улучшение кровотока в области раны за счет открытия локальных капилляров, усиленную выработку грануляционной ткани за счет механической деформации клеток и сил сдвига, действующих на ВКМ, и потенциально более эффективное воздействие на местную бактериальную популяцию [106–108]. Описанные благоприятные эффекты ТРОД у собак включают более раннее появление грануляционной ткани с более гладкой поверхностью и без избыточности, сокращение времени до закрытия раны, меньшее количество осложнений при лечении ран, а в случае сетчатых кожных лоскутов на всю толщину кожи — снижение некроза лоскута и более быстрое зарастание отверстий [104, 106, 109]. Следует отметить, что применение ТРОД после формирования полного слоя грануляционной ткани замедляет сокращение и эпителизацию раны [104]. Показано, что ТРОД при лечении открытых ран у кошек сокращает время до закрытия раны, частоту осложнений при лечении, снижает инфекционные осложнения и частоту некроза жировой ткани [109].

Инфекция и воспаление (I)

Длительная воспалительная фаза заживления раны часто приводит к повышению активности ММП, эластазы и количества лейкоцитов, что препятствует заживлению ран [58]. Ожидаемая длительность воспалительной фазы при нормальном заживлении раны — около 3 дней, поэтому значительные признаки воспаления (покраснение, отек, жар, боль) через более длительное время следует считать поводом для обследования на наличие способствующих факторов. Этиологии устойчивого воспаления чаще всего включают инфекцию (в том числе биопленку) и инородные загрязнения и, реже, иммуноопосредованные заболевания или новообразования. При подозрении на эти нарушения клиницисту следует рассмотреть возможность микробиологического посева глубоких тканей, биопсии раны и визуальной диагностики по необходимости. Лечение локального микробного загрязнения может включать местное применение антибиотиков или антисептиков, ТРОД и повторную санацию. Системные антибиотики (в идеале назначаемые по результатам посева и определения чувствительности) можно назначить при таких признаках инфекции, как целлюлит, лимфаденит и системный сепсис [99]. Любые вызывающие беспокойство факторы в категории инфекции и воспаления требуют лечения, чтобы способствовать правильному заживлению. Хотя явная инфекция может возникнуть на воспалительной фазе, клиницист должен быть осведомлен о возможном присутствии биопленки на фазе восстановления в случаях замедленного заживления.

Влага (M)

Острый раневый экссудат содержит факторы роста, лейкоциты и хемотактические факторы, необходимые для поддержки заживления раны, тогда как хронические раны содержат больше повреждающих протеаз [110]. Чрезмерная влажность в ране приводит к мацерации раны и окружающих тканей, а недостаток влажности приводит к высыханию раны; обе ситуации ведут к нарушению заживления. В целом, повязки должны поддерживать этот баланс влаги и обладать достаточной впитывающей способностью во избежание мацерации раны, влагодерживающими свойствами, чтобы способствовать заживлению раны, легко накладываться и сниматься [99, 111]. Можно использовать кожные герметики (например, Cavilon, компания 3М; Маплвуд, Мичиган, США) для применения на коже вокруг ран с большим объемом экссудата, чтобы свести к минимуму мацерацию. Сообщалось, что применение ТРОД превосходит удаление жидкости из раны, при этом поддерживая влажную среду в ране для заживления [99]. Баланс влажности в ране необходим для оптимизации заживления, и на основании оценки по этой категории клиницист может изменить тип повязки, уровень впитываемости материала или периодичность смены повязок. Большинство ран на фазе воспаления или заживления содержат много влаги и экссудата; однако на фазе восстановления объем жидкости в ране варьирует, требуя больше впитывающего материала на ранней фазе и защиты с потенциальным увлажнением на поздней фазе.

Края раны / нарастание эпителия (E)

Оценка краев раны заключается в наблюдении за эпителизацией, сокращением раны и здоровьем окружающей кожи. Эта категория в концепции TIME включает учет всех предыдущих категорий, так как нездоровая ткань, наличие инфекции или чрезмерного воспаления и чрезмерная влажность могут помешать эффективному заживлению раны. Если после надлежащего лечения по всем остальным категориям TIME заживление раны на фазе восстановления по-прежнему недостаточно, следует рассмотреть возможность дополнительной терапии для заживления раны. Способы дополнительной терапии, доказавшие свою способность улучшать заживление ран, включают ТРОД и плазму, обогащенную тромбоцитами [99, 112]. Польза ТРОД описывалась ранее в этом обзоре, а инъекции аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в область раны способствовали более быстрому закрытию ран у собак [99, 113]. Прочие способы лечения, считающиеся дополнительными, с минимальными или отсутствующими клиническими доказательствами эффективности для улучшения заживления включают электромагнитную терапию, лазерную терапию, ультразвуко-

вую терапию, гипербарическую кислородную терапию и получение аутологичных кожных клеток [58, 99, 114–116].

Заключение

Понимание процесса заживления ран, распространенных факторов, способных помешать ему, и различий между видами обязательно для эффективного лечения заживающей раны. В этой статье описаны микроскопические изменения и внешний вид во время каждой фазы заживления раны, а также принцип TIME, который может помочь клиницисту принять решение, если фазы развиваются не так, как ожидается. Это знание поможет клиницисту понять, чего ожидать, и определить нарушения в процессе заживления. Однако эта информация — лишь первый шаг в лечении ран, и для успешного лечения необходимо знание техник лечения, средств для местного применения и основных типов повязок (рассматриваются в других источниках [4, 7, 11, 58]).

Литература

- Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol* 2015; 173: 370–378.
- Richardson R, Slanchev K, Kraus C et al. Adult zebrafish as a model system for cutaneous wound-healing research. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1,655–1,665.
- Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007; 25: 9–18.
- Hosgood G. Stages of wound healing and their clinical relevance. *Vet Clin Small Anim* 2006; 36: 667–685.
- Wilhelm K-P, Wilhelm D, Bielfeldt S. Models of wound healing: an emphasis on clinical studies. *Skin Res Technol* 2017; 123: 3–12.
- Wang P-H, Huang B-S, Horg H-C et al. Wound healing. *J Chin Med Assoc* 2018; 81: 94–101.
- Davidson JR. Current concepts in wound management and wound healing products. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2015; 45: 537–564.
- Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *BMJ* 2002; 324: 160–163.
- Cross KJ, Mustoe TA. Growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 531–545.
- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003; 83: 835–870.
- Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11: 51–28.
- Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 589–605.
- Yamaguchi Y, Yoshikawa K. Cutaneous wound healing: an update. *J Dermatol* 2001; 28: 521–538.
- DiPersio CM, Zheng R, Kenney J et al. Integrin-mediated regulation of epidermal wound functions. *Cell Tissue Res* 2016; 365: 467–482.
- Stupack DG, Cheresch DA. Integrins and angiogenesis. *Curr Top Dev Biol* 2004; 64: 207–238.
- Rouselle P, Montmasson M, Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix Biol* 2019; 75–76: 12–26.
- Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000; 6: 389–395.
- Liekens S, De Clerq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 253–270.
- Armstrong LC, Bornstein P. Thrombospondins 1 and 2 function as inhibitors of angiogenesis. *Matrix Biol* 2003; 22: 63–71.
- Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S et al. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res* 2017; 58: 81–94.
- Rohani MG, Parks WC. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Matrix Biol* 2015; 44–46: 113–121.
- Bell E, Ehrlich HP, Buttle DJ et al. Living tissue formed in vitro and accepted as skin-equivalent tissue of full thickness. *Science* 1981; 211: 1,052–1,054.
- Desmouliere A, Redard M, Darby I et al. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol* 1995; 146: 56–66.
- Ocleston NL, O’Kane S, Goldspink N et al. New therapeutics for the prevention and reduction of scarring. *Drug Discov Today* 2008; 13: 973–981.
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827–839.
- Chakraborti S, Mandal M, Das S et al. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem* 2003; 253: 269–285.
- Abercrombie M, Flint MH, James DW. Wound contraction in relation to collagen formation in scorbutic guinea pigs. *J Embryol Exp Morph* 1956; 4: 167–175.
- Levenson SM, Geever EF, Crowley LV et al. The healing of rat skin wounds. *Ann Surg* 1965; 161: 293–308.
- Tsai H-W, Wang P-H, Tsui K-H. Mesenchymal stem cell in wound healing and regeneration. *J Chin Med Assoc* 2018; 81: 223–224.
- Seaton M, Hocking A, Gibran NS. Porcine models of cutaneous wound healing. *ILAR J* 2015; 56: 127–138.
- Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen* 2004; 12: 591–599.
- Dunn L, Prosser HCG, Tan JTM et al. Murine model of wound healing. *J Vis Exp* 2013; 75: e50265.
- Volk SW, Bohling MW. Comparative wound healing—Are the small animal veterinarian’s clinical patients an improved translational model for human wound healing research. *Wound Repair Regen* 2013; 21: 372–381.
- Davidson JM. Animal models for wound repair. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 1–11.
- Montagna W, Yun JS. The skin of the domestic pig. *J Invest Dermatol* 1964; 42: 11–21.
- Yao F, Visovatti S, Johnson CS et al. Age and growth factors in porcine full-thickness wound healing. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 371–377.
- Theoret CL, Wilmink JM. Abberant wound healing in the horse: naturally occurring conditions reminiscent of those observed in man. *Wound Repair Regen* 2013; 21: 365–371.
- Bacon Miller C, Wilson DA, Keegan KG et al. Growth characteristics of fibroblasts isolated from the trunk and distal aspect of the limb of horses and ponies. *Vet Surg* 2000; 29: 1–7.
- Wilmink JM, Stolk PW, van Weeren PR et al. Differences in second-intention wound healing between horses and ponies: macroscopic aspects. *Equine Vet J* 1999; 31: 53–60.
- Wilmink JM, van Weeren PR, Stolk PW et al. Differences in second-intention wound healing between horses and ponies: histological aspects. *Equine Vet J* 1999; 31: 61–67.
- Schwartz AJ, Wilson DA, Keegan KG et al. Factors regulating collagen synthesis and degradation during second-intention healing of wounds in the thoracic region and the distal aspect of the forelimb of horses. *Am J Vet Res* 2002; 63: 1,564–1,570.
- Bohling MW, Henderson RA, Swaim SF et al. Cutaneous wound healing in the cat: a macroscopic description and comparison with cutaneous wound healing in the dog. *Vet Surg* 2004; 33: 579–587.
- Bohling MW, Henderson RA, Swaim SF et al. Comparison of the role of the subcutaneous tissues in cutaneous wound healing in the dog and cat. *Vet Surg* 2006; 35: 3–14.
- Taylor GI, Minabe T. The angiosomes of the mammals and other vertebrates. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 181–215.
- Bohling MW, Henderson RA. Differences in cutaneous wound healing in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 687–692.
- Lascelles BD, White RA. Combined omental pedicle grafts and thoracodorsal axial pattern flaps for the reconstruction of chronic, nonhealing axillary wounds in cats. *Vet Surg* 2001; 30: 380–385.
- Brockman DJ, Pardo AD, Conzemius MG et al. Omentum-enhanced reconstruction of chronic non-healing wounds in cats: techniques and clinical use. *Vet Surg* 1996; 25: 99–104.
- Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1996; 4: 411–420.
- Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000; 8: 13–25.
- Percival SL, Thomas JG, Williams DW. Biofilms and bacterial imbalances in chronic wounds: anti-Koch. *Int Wound J* 2010; 7: 169–175.
- Cutting KF, White RJ. Criteria for identifying wound infection—revisited. *Ostomy Wound Manage* 2005; 51: 28–34.
- Kingsley A, White R, Gray D. The wound infection continuum: a revised perspective. *Applied Wound Management Supplement*. *Wounds UK* 2004; S1: 13–18.
- Caldwell MD. Bacteria and antibiotics in wound healing. *Surg Clin North Am* 2020; 100: 757–776.
- Garcia Stickney DN, Thieman Mankin KM. The impact of postdischarge surveillance on surgical site infection diagnosis. *Vet Surg* 2018; 47: 66–73.
- Turk R, Singh A, Weese JS. Prospective surgical site infection surveillance in dogs. *Vet Surg* 2015; 44: 2–8.
- Anderson D, Podgorny K, Berr ios-Torres SI et al. Strategies to prevent surgical site infections in Acute Care Hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 605–627.
- James GA, Swogger E, Wolcott R et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 37–44.
- Leaper DJ, Schultz G, Carville K et al. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years. *Int Wound J* 2014; 9: 1–19.
- Swanson EA, Freeman LJ, Selem MN et al. Biofilm-infected wounds in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2014; 244: 699–707.

60. K€onig L, Klopffleisch R, Kershaw O et al. Prevalence of biofilms on surgical suture segments in wounds of dogs, cats, and horses. *Vet Pathol* 2015; 52: 295–297.
61. Singh A, Walker M, Rousseau J et al. Characterization of the biofilm forming ability of *Staphylococcus pseudintermedius* from dogs. *BMC Vet Res* 2013; 9: 1–6.
62. Westgate SJ, Percival SL, Knottenbelt DC et al. Microbiology of equine wounds and evidence of bacterial biofilms. *Vet Microbiol* 2011; 150: 152–159.
63. Freeman K, Woods E, Welsby S et al. Biofilm evidence and the microbial diversity of horse wounds. *Can J Microbiol* 2009; 55: 197–202.
64. Gallaher HM, Butler JR, Wills RW et al. Effects of short- and long-term administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osteotomy healing in dogs. *Vet Surg* 2019; 48: 1,318–1,329.
65. Barry S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit bone healing: a review. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2010; 23: 385–392.
66. Haws MJ, Kucan JO, Roth AC et al. The effects of chronic ketorolac tromethamine (Toradol) on wound healing. *Ann Plast Surg* 1996; 37: 147–151.
67. Dvivedi S, Tiwari SM, Sharma A. Effect of ibuprofen and diclofenac sodium on experimental wound healing. *Indian J Exp Biol* 1997; 35: 1,243–1,245.
68. Jones MK, Wang H, Peskar BM et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nature Med* 1999; 5: 1,418–1,423.
69. Beyene RT, Derryberry SL, Barbul A. The effect of comorbidities on wound healing. *Surg Clin North Am* 2020; 100: 695–705.
70. Laing EJ. Problems in wound healing associated with chemotherapy and radiation therapy. *Probl Vet Med* 1990; 2:433–441.
71. O'Callaghan JW, Forrest MJ, Brooks PM. Inhibition of neutrophil chemotaxis in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 1988; 8: 41–45.
72. Busti AJ, Hooper JS, Amaya CJ et al. Effects of perioperative antiinflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1,566–1,591.
73. Bridges SL, Lopez-Mendez A, Han KH et al. Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1991; 18: 984–988.
74. Arumugam S, Nimmannit S, Enquist IF. The effect of immunosuppression on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133: 72–74.
75. Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW. Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period. *Am J Surg* 2013; 206: 410–417.
76. H€ubner G, Brauchle M, Smola H et al. Differential regulation of proinflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine* 1996; 8: 548–556.
77. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol* 1975; 78: 71–100.
78. Oxlund H, Fogdestam I, Viidik A. The influence of cortisol on wound healing of the skin and distant connective tissue response. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148: 876–880.
79. Anstead GM. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care* 1998; 11: 277–285.
80. Schulze S, Andersen J, Overgaard H et al. Effect of prednisolone on the systemic response and wound healing after colonic surgery. *Arch Surg* 1997; 132: 129–135.
81. Zinder R, Cooley R, Vlad LG et al. Vitamin A and wound healing. *Nutr Clin Pract* 2019; 34: 839–849.
82. Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Effects of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg* 1973; 177: 222–227.
83. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther* 2014; 31: 817–836.
84. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 571–596.
85. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M et al. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition* 2010; 26: 862–866.
86. Amalsadalva T, Swaim SF. Management of hard-to-heal wounds. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 693–711.
87. Nicholson M, Beal M, Shofer F et al. Epidemiologic evaluation of postoperative wound infection in clean-contaminated wounds: a retrospective study of 239 dogs and cats. *Vet Surg* 2002; 31: 577–581.
88. Maroz N, Simman R. Wound healing in patients with impaired kidney function. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2013; 5: 2–7.
89. Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 425–585.
90. Rhoads JE, Fliegelman MT, Panzer LM. The mechanism of delayed wound healing in the presence of hypoproteinemia. *J Am Med Assoc* 1942; 118: 21–25.
91. Perez-Tamayo R, Ihnen M. The effect of methionine in experimental wound healing; a morphologic study. *Am J Pathol* 1953; 29: 233–249.
92. Swaim SF. *Surgery of traumatized skin: Management and reconstruction in the dog and cat*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co., 1980; 119–213.
93. Jetten AM. Modulation of cell growth by retinoids and their possible mechanisms of action. *Fed Proc* 1984; 43: 134–139.
94. Swaim SF, Angarano DW. Chronic problem wounds of dog limbs. *Clin Dermatol* 1990; 8: 175–186.
95. Swaim SF, Hanson RR, Coates JR. Pressure wounds in animals. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1996; 18: 203–219.
96. Swaim SF, Marghitu DB, Rumph PF et al. Effects of bandage configuration on paw pad pressure in dogs: a preliminary study. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 209–216.
97. Dernel WS, Wheaton LG. Surgical management of radiation injury: part II. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1995; 17: 499–510.
98. Dernel WS, Wheaton LG. Surgical management of radiation injury: part I. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1995; 17: 181–193.
99. Harries RL, Bosanquet DC, Harding KG. Wound bed preparation: TIME for an update. *Int Wound J* 2016; 13 (S3): 8–14.
100. Moore Z, Dowsett D, Smith G et al. TIME CDST: an updated tool to address the current challenges in wound care. *J Wound Care* 2019; 28: 154–161.
101. Gall TT, Monnet E. Evaluation of fluid pressures of common wound-flushing techniques. *Am J Vet Res* 2010; 71: 1,384–1,386.
102. Walcott RD, Kennedy JP, Dowd SE. Regular debridement is the main tool for maintaining a healthy wound bed in most chronic wounds. *J Wound Care* 2009; 18: 54–56.
103. Falanga V, Brem H, Ennis WJ et al. Maintenance debridement in the treatment of difficult-to-heal chronic wounds. Recommendations of an expert panel. *Ostomy Wound Manage* 2008; 14-5: S2–S15.
104. Demaria M, Stanley BJ, Hauptman JG et al. Effects of negative pressure wound therapy on healing of open wounds in dogs. *Vet Surg* 2011; 40: 658–669.
105. Nollf MC, Fehr M, Reese S et al. Retrospective comparison of negative pressure wound therapy and silver-coated foam dressings in open-wound treatment in cats. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 624–630.
106. Nollf MC, Fehr M, Bolling A et al. Negative pressure wound therapy, silver coated foam dressing and conventional bandages in open wound treatment in dogs. A retrospective comparison of 50 paired cases. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2015; 28: 30–38.
107. McNulty AK, Schmidt M, Feeley T et al. Effects of negative pressure wound therapy on fibroblast viability, chemotactic signaling, and proliferation in a provisional wound (fibrin) matrix. *Wound Repair Regen* 2007; 15: 838–846.
108. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI et al. Vacuumassisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 553–556.
109. Stanley BJ, Pitt KA, Weder CD et al. Effects of negative pressure wound therapy on healing of free full-thickness skin grafts in dogs. *Vet Surg* 2013; 42: 511–522.
110. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 442–452.
111. Dowsett C. Exudate management: a patient-centred approach *J Wound Care* 2008; 17: 249–252.
112. Latimer CR, Lux CN, Roberts S et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on uncomplicated incisional and open wound healing in dogs. *Vet Surg* 2018; 47: 827–836.
113. Jee C-H, Eom N-Y, Jang H-M et al. Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs. *J Vet Sci* 2016; 17: 79–87.
114. Kurach LM, Stanley BJ, Gazzola KM et al. The effect of lowlevel laser therapy on the healing of open wounds in dogs. *Vet Surg* 2015; 44: 988–996.
115. Holmes JH 4th, Molnar JA, Shupp JW et al. Demonstration of the safety and effectiveness of the RECELL System combined with split-thickness meshed autografts for the reduction of donor skin to treat mixed-depth burn injuries. *Burns* 2019; 45: 772–782.
116. Holmes JH IV, Molnar JA, Carter JE et al. A comparative study of the ReCell device and autologous split thickness meshed skin graft in the treatment of acute burn injuries. *J Burn Care* 2018; 39: 694–702.