

**Особенности заживления ран у новорожденного**  
*Белорусский государственный медицинский университет*

В обзоре литературы изложены данные о раневом заживлении у новорожденных детей. Представлены сведения о влиянии анатомо-физиологических особенностей и иммунной системы новорожденных на процесс раневого заживления. Отражено значение различных нутриентов на раневое заживление.

Ключевые слова: раневое заживление, новорожденные.

В процессе раневого заживления выделяют три фазы: воспаления, пролиферации и ремоделирования, которые нельзя четко разграничить, так как они частично перекрываются по времени [14]. Фаза воспаления включает остановку кровотечения и очищение раны. В физиологических условиях данная фаза продолжается около 3 сут. При ранении из поврежденных клеток высвобождаются вазоактивные вещества, которые сужают сосуды. В ходе агрегации тромбоцитов активизируется свертывающая система крови, в результате чего образуется сгусток, который останавливает кровотечение, покрывает рану и защищает ее от бактериальной контаминации и потери жидкости. В последующем происходит расширение сосудов под действием вазоактивных веществ, таких как гистамин, серотонин и кинины. Это приводит к усилению кровотока и повышению локального обмена веществ, необходимого для устранения повреждающих факторов [17]. Клинически данный процесс проявляется в локальном покраснении и повышении температуры.

Одновременно, за счет вазодилатации происходит усиление проницаемости сосудов с выпотом плазмы в межклеточное пространство. Вследствие замедления кровотока области раны развивается отек. Смещение кислотно-основного состояния в кислую сторону, усиливает катаболические процессы, а увеличение объема тканевой жидкости позволяет разбавить токсические продукты распада тканей и жизнедеятельности бактерий. Боль в области раны развивается вследствие травмы нервных окончаний и отека, а также под действием продуктов воспалительного процесса, таких как брадикинин [18]. Первичные продукты распада при активации комплемента C3A и C5A являются наиболее сильными хемоаттрактантами, продуцируемыми после нанесения раны. Спустя 2-4 ч после ранения начинается миграция полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ), которые продуцируют различные соединения, способствующие воспалению, так называемые цитокины (TNF- $\alpha$ , интерлейкины), фагоцитируют бактерии, а также выделяют в рану протеазы, которые разрушают поврежденные компоненты клеточного матрикса [4]. Кроме того, из ПЯЛ высвобождаются метаболиты токсичного кислорода [14]. Каждый из этих молекулярных соединений образуется в результате последовательного электронного обмена (перекись – перекись водорода – гидроксильные радикалы и синглетный кислород) и участвует в активации этих токсичных реакций. Наиболее полно изученная из этих реакций –

реакция перекиси водорода с миелопероксидазой и хлором:  $Cl^- + H_2O_2$  миелопероксидаза —  $OCl^- + H_2O$ . Образующиеся гипохлориты формируют комплексы, такие, как потенциально токсичный аминокислотный таурин (хлорамин).

Клеточное повреждение, вызываемое радикалами кислорода, проявляется деградацией гиалуроновой кислоты и коллагена, деструкцией клеточных мембран в результате перекисного окисления жирных кислот в фосфолипидной мембране, повреждением мембран органелл – лизосом и митохондрий. Главным результатом перекисного окисления клеточных мембран является продукция эйкосаноидов, посредством циклооксигеназного и липооксигеназного путей. Вследствие потери липидов клеточными мембранами изменяются рецепторные функции и секреторная способность клеток [4].

Миграция ПЯЛ прекращается в течение 3 сут, когда рана очищается, и фаза воспаления завершается. Если же в ране развивается инфекционный процесс, миграция ПЯЛ продолжается и фагоцитоз активизируется [11]. Это ведет к пролонгированию фазы воспаления и, тем самым, к увеличению сроков заживления раны. Уничтожение бактерий внутри фагоцитов может происходить только при помощи кислорода – именно поэтому достаточное снабжение кислородом области раны имеет столь большое значение для защиты от инфекции. Присутствие бактерий в ране, их концентрация и вирулентность являются важными факторами, влияющими на раневое заживление. Активность цитокинового ответа в значительной степени обусловлена бактериальными эндотоксинами, которые стимулируют продукцию фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), а также экзотоксинами и протеиназами [12].

Заживление раны невозможно без участия макрофагов [1]. Привлекаемые химическими раздражителями в виде бактериальных токсинов, а также активируемые ПЯЛ, моноциты мигрируют из циркулирующей крови в рану, где происходит их дифференциация до макрофагов [17]. В рамках фагоцитарной деятельности, связанной с максимальной степенью активации клеток, макрофаги не ограничиваются прямой атакой на микроорганизмы, они помогают также в передаче антигенов лимфоцитам. Захваченные макрофагами и частично разрушенные антигены передаются в легко распознаваемой форме. Кроме того, макрофаги выделяют провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- $\alpha$ ) и различные факторы роста (EGF – эпидермальный фактор роста, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, TGF- $\alpha$  и TGF- $\beta$  – трансформирующие факторы роста  $\alpha$  и  $\beta$ ) [4, 13]. Факторы роста представляют собой полипептиды, которые привлекают клетки и усиливают их миграцию в область раны, а также стимулируют клеточную трансформацию и пролиферацию.

Фаза пролиферации процесса раневого заживления охватывает период размножения клеток, направленных на восстановление сосудистой системы и заполнение раны грануляционной тканью [14]. Фаза пролиферации начинается примерно на 4 сут. после возникновения раны. Цитокины и

факторы роста стимулируют и регулируют пролиферацию клеток, ответственных за новообразование сосудов и тканей [4]. Клетки эпителиального слоя, выстилающие кровеносные сосуды (эндотелий), приобретают способность разрушать базальную мембрану и мигрировать в ткани, окружающие рану. В ходе дальнейших клеточных делений они образуют трубчатые структуры, которые имеют вид почек, растущих по направлению друг к другу [14]. В последующем они соединяются, образуя капиллярные сосудистые петли, которые в свою очередь продолжают ветвиться до тех пор, пока не наткнутся на более крупный сосуд, в который могли бы впасть. Проницаемость вновь образованных капилляров очень высокая, благодаря чему поддерживается повышенный обмен веществ в ране [9].

При благоприятном течении процесса раневого заживления образуются влажные оранжево-красные блестящие грануляции. Наоборот, наличие грануляций, покрытых серым налетом и имеющих бледно-синеватую окраску свидетельствует о патологическом и затяжном течении процесса раневого заживления [11]. Грануляционную ткань можно рассматривать как временную примитивную ткань, которая закрывает рану и служит «ложем» для последующей эпителизации. После выполнения этих функций она постепенно превращается в рубцовую ткань [17]. В построении грануляционной ткани решающую роль играют фибробласты, продуцирующие коллаген, который формирует волокна и придает ткани прочность, а также синтезируют протеогликаны, образующие основное вещество экстрацеллюлярного матрикса [1].

Фибробласты мигрируют в рану, когда там появляются аминокислоты, образующиеся при разрушении кровяного сгустка макрофагами. Одновременно, фибробласты используют возникшую при свертывании крови фибриновую сеть как матрицу для строительства коллагена [8]. По мере роста коллагеновых структур фибриновая сеть разрушается. Если в ране присутствуют гематомы, некротические ткани, инородные тела и бактерии, миграция фибробластов задерживается.

Фаза ремоделирования включает эпителизацию, образование и созревание рубца [14]. Примерно на 6-10 сут после нанесения раны начинается созревание коллагеновых волокон. Происходит контракция краев раны, и грануляционная ткань постепенно преобразуется в рубец. За стягивание краев раны ответственны фибробласты грануляционной ткани, которые после завершения секреторной функции превращаются в фиброциты (неактивная форма фибробластов), а частично – в миофибробласты. Миофибробласт напоминает клетку гладкой мускулатуры и содержит сократительный белок актомиозин. При сокращении миофибробластов одновременно сокращаются и коллагеновые волокна. В результате рубцовая ткань сморщивается и стягивает края раны [17].

Эпителизация завершает раневое заживление и тесным образом связана с гранулированием раны. В основе эпителизации лежит усиление митозов в базальном слое эпидермиса и миграция молодых эпителиальных клеток от

края раны. Деление клеток базального слоя в нормальных условиях подавляется специфическими ингибиторами – кейлонами. После нанесения раны уровень кейлонов резко падает, что стимулирует высокую митотическую активность клеток базального слоя [9]. Миграция клеток имеет свои особенности. В то время как при физиологическом созревании эпидермиса клетки мигрируют из базального слоя к поверхности кожи, репаративное замещение клеток происходит путем перемещения клеток в горизонтальном направлении в сторону противоположного края раны. Эпителиальные клетки за счет активных амебоидных движений ползут навстречу друг другу, стремясь закрыть тканевой дефект. Однако это удается только при наличии поверхностной раны. При глубоких ранениях кожи миграция эпителия возможна только после заполнения тканевого дефекта грануляционной тканью [19].

Процесс раневого заживления в значительной степени зависит от доставки энергетических, пластических соединений, кислорода и состояния микроциркуляции тканей раны [3, 14]. Новорожденный ребенок имеет ряд особенностей, которые могут оказать влияние на процесс раневого заживления [6, 10]. Так, развитие гипоксии, ацидоза, гиперкарбии и интерстициального отека легких приводят к увеличению сопротивления в малом круге кровообращения и могут вызвать у младенца возврат к фетальному типу кровообращения посредством право-левого шунтирования через артериальный проток. Стимуляция п. *vagus*, индуцированная назогастральной интубацией или аспирацией, увеличивает внутричерепное давление, способствует развитию брадикардии и уменьшению сердечного выброса. У младенцев, лежащих ничком могут происходить нарушения ритма дыхания, обусловленные незрелостью центральной нервной системы. У недоношенных детей возможно развитие транзиторных апноэ. Наличие узкой трахеи в периоде новорожденности является предпосылкой к развитию обструктивного синдрома. Слабая выраженность базальных мембран слизистых оболочек способствует инвазии возбудителей и развитию инфекции. Данные особенности новорожденных детей оказывают большое влияние на оксигенацию и тканевую перфузию, что может способствовать развитию гипоксии и гипоксемии и осложнить течение процесса раневого заживления.

В дерме новорожденного существуют слабые межклеточные связи по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми. Минимальная травма эпидермиса может способствовать образованию эскориаций. Тем не менее, кожа доношенного новорожденного является эффективным барьером, препятствующим потере жидкости и всасыванию лекарств. Напротив, барьерные свойства кожи у недоношенных детей несовершенны, особенно при сроке гестации менее 33 нед [1]. Особенности кожи новорожденного, вероятно, оказывают влияние на раневое заживление, однако точное значение этих особенностей пока не установлено [10].

Важным фактором, обеспечивающим выживание новорожденного и создающим оптимальную среду для раневого заживления является

терморегуляция. Относительно большая поверхность тела, тонкий слой подкожного жира и несовершенный механизм теплопродукции predispose новорожденного к чрезмерной потере тепла. Персистирующая гипотермия способствует развитию гипоксии и тяжелого ацидоза, которые негативно отражаются на раневом заживлении, в частности, обуславливают снижение прочности ран. Кроме того, небольшие размеры новорожденного ребенка способствуют распространению естественных выделений и контаминации раны.

Ведущим звеном иммунной защиты в периоде новорожденности является нейтрофильное, которому принадлежит большое значение в обеспечении реакций быстрой адаптации на ранних этапах раневого процесса [5]. В момент рождения фагоциты и сыворотка крови новорожденных обладают определенной бактерицидной активностью против ряда микробных штаммов. Хемотаксис и функциональная активность макрофагов снижены. Частично это компенсируется увеличением содержания гранулоцитов. Поглотительная способность нейтрофилов новорожденных нормальная, однако, переваривающая активность снижена, что приводит к незавершенному фагоцитозу. Тем не менее, состояние иммунной системы здорового доношенного ребенка нельзя отнести к иммунодефицитным [2]. Наряду со снижением некоторых параметров – уровня продукции  $\gamma$ -интерферона, экспрессии молекул II класса главного комплекса гистосовместимости на моноцитарно-макрофагальных клетках, целый ряд важнейших показателей иммунитета доношенных новорожденных – способность моноцитов и макрофагов вырабатывать IL-1, TNF- $\alpha$ , уровень продукции IL-2 лимфоцитами и др. сопоставим с таковыми у взрослых. Некоторые характеристики иммунитета новорожденного достоверно превышают аналогичные показатели взрослых людей – уровень спонтанной пролиферации лимфоцитов в реакции бласттрансформации, цитотоксическая активность лимфокин-активированных киллеров и др.

Доношенный новорожденный ребенок имеет особое, отличное от взрослых, биологически целесообразное состояние иммунной системы, которое препятствует развитию избыточных реакций системного воспаления, аутоиммунных процессов и деструкции собственных тканей. Иммунная система в течение периода новорожденности помогает ребенку выжить в условиях интенсивной колонизации кожи и слизистых оболочек микрофлорой. Она настроена на постепенное приобретение информации об окружающем мире в раннем детском возрасте и последовательное формирование нормергического иммунного ответа. В постнатальной адаптации иммунной системы новорожденных одним из ведущих механизмов является активация системы цитокинов, которые играют важную роль в защите от микроорганизмов, колонизирующих слизистые оболочки и кожу ребенка, активируя фагоцитоз и запуская иммунные процессы с участием Т-лимфоцитов. В раннем периоде адаптации у здоровых новорожденных на фоне высокой антигенной нагрузки отмечаются лабораторные признаки системной воспалительной реакции (увеличение

сывороточных уровней IL-1b, TNF-a, белков острой фазы). В физиологических условиях это не сопровождается развитием клинических признаков системного воспаления, инфекционного токсикоза и полиорганной недостаточности [2].

Физиологическое течение процесса раневого заживления в значительной степени зависит от сбалансированного поступления нутриентов [7, 16, 20]. Белки необходимы для обеспечения фагоцитоза, неоангиогенеза, образования лимфоцитов, синтеза протеогликанов, пролиферации фибробластов, коллагенового синтеза и раневого ремоделирования. При недостаточном поступлении белка раневое заживление замедляется. Недоношенный новорожденный старше 28 нед. гестации может усваивать белок при энтеральном его поступлении, однако этот процесс является мало эффективным [10]. Индикаторами недостатка белка у новорожденного могут служить концентрация азота мочевины, а также уровни альбумина и трансферрина в сыворотке крови. Особенно большое значение для раневого заживления имеют серосодержащие аминокислоты – метионин и цистеин, которые ускоряют фибробластическую пролиферацию и образование коллагена. Белковая недостаточность может оказывать и непрямой эффект на процесс раневого заживления. Так, некоторые иммунные реакции и фагоцитоз ингибируются при наличии белкового дефицита.

Без адекватного поступления углеводов не может быть достаточного энергетического обеспечения ПЯЛ, макрофагов и фибробластов. Нарушение обмена углеводов оказывает как прямой, так и непрямой эффект на раневое заживление [14]. Прямой эффект заключается в нарушении процесса раневого заживления и снижении толерантности к развитию инфекции, а непрямой – в нарушении утилизации аминокислот при наличии энергетического дефицита. Калорийные потребности для недоношенных младенцев намного выше, чем у доношенных и детей старшего возраста. Нарушение всасывания углеводов наблюдаются при ряде врожденных аномалий сопровождающихся явления мальабсорбции [10]. Значение липидов в раневом заживлении еще не раскрыто полностью. Тем не менее, известно, что липиды входят в состав клеточных мембран, принимают участие в синтезе простагландинов и поэтому их дефицит неблагоприятно сказывается на репаративных процессах в ране [15].

Среди витаминов наиболее полно изучено влияние витамина С на процесс раневого заживления [11]. При дефиците аскорбиновой кислоты нарушается фибробластическая функция. Гидроксирование лизина и пролина в процессе коллагенового синтеза требует аскорбиновой кислоты, кислорода, а-кетоглутарата и Fe<sup>2+</sup>. Все они действуют в связи с лизил- и пролилгидроксилазами-энзимами, которые катализируют эти реакции. При наличии дефицита витамина С данные энзимы остаются в неактивной форме, а не гидроксированные протеины являются субстратом для протеолиза. Кроме того, нарушаются функции ПЯЛ, так как этот витамин требуется для превращения кислорода в перекись водорода и последующего образования

бактерицидных агентов. Комплемент зависимые иммунные реакции также угнетаются при дефиците витамина С [19].

В условиях нехватки витамина А, наблюдается задержка эпителизации, коллагенового синтеза и образования поперечных связей между молекулами коллагена. Установлен лабилизирующий эффект витамина А на лизосомные мембраны [11]. У новорожденных детей с явлениями мальабсорбции имеется риск развития дефицита витамина А. Витамин К требуется для синтеза протромбина и II, VII, IX, X факторов свертывания крови, в связи с чем, нехватка данного витамина способствует повышенной кровоточивости тканей, образованию гематом и отрицательно сказывается на раневом заживлении. Дефицит витамина К следует предполагать у новорожденных, страдающих заболеваниями печени, расстройствами жирового обмена и процессов всасывания в пищеварительном тракте [10].

Витамин Е, как и глюкокортикоиды, оказывает стабилизирующее действие клеточные мембраны. Вследствие воздействия на мембраны макрофагов, витамин Е ингибирует раневую репарацию. Однако, точное значение данного витамина в процессе раневого заживления до конца не известно. Витамины группы В играют роль кофакторов в различных энзимных системах. Поэтому, при их недостатке наблюдаются расстройства белкового, жирового и углеводного обменов. При дефиците рибофлавина и пиридоксина имеет место патологическое формирование грануляционной ткани [11]. Кроме того, недостаток комплекса витаминов группы В вызывает снижение резистентности к инфекции. Дефицит витаминов группы В может иметь место у младенцев с синдромом мальабсорбции, а также после тяжелых, травматических операций [10].

Ионы кальция требуются для функционирования многих энзимных систем, например, таких, как тканевые коллагеназы, играющие важную роль в ремоделировании коллагеновых фибрилл. Ионы магния активируют большое количество энзимов, принимающих участие в биохимических циклах, продуцирующих макроэргические соединения, а также синтез белка [20]. Присутствие данного иона требуется практически на всех стадиях раневого заживления, но особенно – в фазе репарации. Дефицит магния наблюдается у новорожденных с тонкокишечными свищами, синдромом «короткой кишки» и при длительной несбалансированной внутривенной гипералиментации [10]. Двухвалентный ион железа требуется для гидроксирования лизина и пролина и необходим для синтеза коллагена. Медь содержится в лизилоксидазе – энзиме, катализирующем лизильные и гидроксильные остатки коллагена в их альдегиды. Такие реакции играют большую роль при формировании поперечных ковалентных связей между молекулами коллагена, усиливающих прочность рубца. Дефицит меди у младенцев можно предполагать при проведении длительного парентерального питания [15].

Дефицит цинка проявляется снижением скорости эпителизации и уменьшением прочности раны [7]. Недоношенный младенец имеет более высокие потребности в цинке, так как почти две трети запаса цинка в

организме плода аккумулируется в течение последних 10-12 нед гестации. Эти потребности увеличиваются у новорожденных с синдромом мальабсорбции, после резекции кишечника и при билиарной атрезии [16]. Ионы цинка связаны с большим количеством биохимических реакций и являются составной частью таких ферментов, как трансферазы, РНК- и ДНК-полимеразы. Влияние дефицита цинка заключается в подавлении биосинтеза РНК и ДНК с последующим снижением клеточной пролиферации. При этом снижается содержание коллагена и неколлагеновых протеинов в грануляционной ткани. Дефицит цинка, может наблюдаться у младенцев, имеющих расстройства функционирования пищеварительного тракта или длительно проводимую внутривенную несбалансированную гипералиментацию [16]. Ионы марганца требуются для активации ферментов фосфатазы, киназы, декарбоксилазы и гликозилтрансферазы. Некоторые из них активируют ферменты, ответственные за гликозилирование проколлагеновых молекул и необходимы при синтезе протеогликанов (гликозаминогликанов). Поэтому в результате недостаточности марганца имеют место нарушения процесса раневого заживления. В целом, при расстройствах раневого заживления всегда необходимо предполагать неадекватное нутриентное снабжение младенца [10].

Исследования свидетельствуют о том, что у новорожденных детей имеет место более выраженная, чем у взрослых, способность к заживлению ран, что свидетельствует о частичном сохранении регенерирующих способностей плода. Однако имеет место недостаток резервных возможностей для противодействия различным неблагоприятным факторам. Знание возрастных особенностей новорожденного помогает избрать рациональную тактику в лечении ран, что позволяет добиться благоприятного течения процесса раневого заживления.

#### Литература

1. Воспаление: Руководство для врачей /Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
2. Дегтярева, М.В., Володин, Н.Н., Липагина, А.А. и др. Системная воспалительная реакция в иммунной адаптации здоровых новорожденных детей // Мед. иммунология. – 2000. – Т.2, № 2. – С.158 – 159.
3. Исаков, Ю.Ф., Немсадзе, В.П., Кузнечихин, Е.П., Гиноман, Г.А. Лечение ран у детей. – М.: Медицина, 1990. – 192 с.
4. Кетлинский, С.А., Калинина, Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета //Иммунология. – 1995. – № 3. – С.30 – 44.
5. Сидорова, И.С., Алешкин, В.А., Афанасьев, С.С., Матвиенко, Н.А. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Рос. вест. перинатол. и педиатрии. – 1999. – Т.44, №. 6. – С.10 – 16.
6. Adzick, S.N., Harrison, M.R., Glick, P.L. et al. Comparison of fetal, newborn and adult wound healing by histologic enzyme – histochemical and hydroxyproline determinations // J. Pediatr. Surg. 1985. – V.20. – P.4 – 9.



7. Agren, M.S. Zinc in wound repair //Arch. Dermatol. – 1999. – V.135, N. 10. – P.1273 – 1274.
8. Brew, E.C., Mitchell, M.B., Harken, A.H. Fibroblast growth factors in operative wound healing //J. Am. Coll. Surg. – 1995. – V.180, N. 4. – P.499 – 504.
9. Field, C.K., Kerstein, M.D. Overview of wound healing in a moist environment //Am. J. Surg. – 1993. – V.167. – P.2 – 6.
10. Garvin, G. Wound healing in pediatrics //Nurs. Clin. North. Am. – 1990. – V.25, N.1. – P.181 – 192.
11. Hunt, T.K. Disorders of wound healing //World J. Surg. – 1980. – V.4, N. 3. – P.271 – 277.
12. Kerstein, M. Wound infection: assessment and management //Wounds. – 1996. – V.8. – P.141 – 144.
13. McKay, I.A., Leigh, I.M. Epidermal cytokines and their roles in cutaneous wound healing //Br. J. Dermatol. – 1990. – V.124. – P.513 – 518.
14. Peacock, E.E. Wound Repair. 3 ed. – WB Saunders: Philadelphia, 1984. – 708 p.
15. Pierro, A., Carnielli, V., Filler ,R.M. et al. Metabolism of intravenous fat emulsion in the surgical newborn //J. Pediatr. Surg. – 1989. – V.24. – P.95 – 98.
16. Sachiyo, S, Ikeda, K., Diki, T. et al. Zinc status and its relation to growth retardation in children with biliary atresia // J. Pediatr. Surg. – 1987. – V.22. – P.401 – 409.
17. Sasaki, G.H. Wound healing //Surgery Intern. – 1989. – V.4. – P.1543 – 1550.
18. Stadelmann, W.K., Digenis, A.G., Tobin, G.R. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds //Am. J. Surg. – 1998. – V.176, Suppl. 2A. – S.26 – 38.
19. Stadelmann, W.K., Digenis, A.G., Tobin, G.R. Impediments to wound healing //Am. J. Surg. – 1998. – V.176, Suppl. 2A. – S.39 – 47.
20. Young, M.E. Malnutrition and wound healing //Heart Lung. – 1988. – V.17. – P.60 – 71.