

Структурные изменения в рубцовой ткани у детей на различных этапах созревания рубца и на фоне коллагенолитической терапии

О.В. ФИЛИППОВА¹, И.В. КРАСНОГОРСКИЙ

ФГУ НИДОИ им. Г.И. Турнера Минздрава России, Санкт-Петербург

Structural changes in the scar tissue of children during different scar maturation stages and collagenolytic therapy

O.V. FILIPPOVA, I.V. KRASNOGORSKY

G.I. Turner Pediatric Orthopedics Research Institute, Ministry of Health and Social Development of Russia, Saint Petersburg

В статье рассмотрены клинические и гистологические особенности рубцовой ткани на различных стадиях ее созревания, описаны структурные изменения в рубцах, происходящие под влиянием компрессионной и коллагенолитической терапии. Показано истончение и разрыхление коллагеновых волокон при лечении препаратом коллагеназы, усиление противорубцового эффекта при сочетании коллагенолитической терапии с компрессионной за счет сдавления сосудов кожного сплетения.

Ключевые слова: гистология рубцов, динамика рубцового процесса, противорубцовая терапия.

The paper considers the clinical and histological features of scar tissue at different stages of its maturation and describes scar structural changes induced by compression and collagenolytic therapies. Treatment with a collagenase drug is shown to make collagen fibers thin and loose and, when combined with compression therapy, potentiates an antiscarring effect, by compressing the vessels of the skin plexus.

Key words: scar histology, scarring process changes, anti-scarring therapy.

Гипертрофические и келоидные рубцы являются медицинской и во многом хирургической проблемой, особенно у пациентов детского возраста. Детский скелет растет и развивается, патологические рубцы, которые всегда отстают в росте от нормальных тканей, нередко вызывают развитие вторичных деформаций опорно-двигательного аппарата [1, 2]. Эффект от реконструктивных операций не всегда бывает стойким и может быть частично утрачен в связи с ростом и естественным развитием ребенка [3, 4], поэтому значение профилактических мероприятий и консервативного лечения рубцов в детской практике трудно переоценить.

В настоящее время предложено значительное количество методов воздействия на рубцово-измененные ткани, однако оценка эффективности разных способов лечения в большинстве случаев основывается на анализе клинических проявлений [5, 6]. Предложены разные шкалы оценки эффективности консервативного лечения, учитывающие ряд наиболее распространенных клинических симптомов: цвета, рельефа рубцов, консистенции и субъективных ощущений пациента [7–9].

Однако, как показывает практика, клинические признаки не всегда дают полное и адекватное представление о процессах, происходящих в рубцовой ткани, а эффект от разных методов воздействия на рубцовую ткань в ряде случаев бывает непредсказуемым и даже противоположным ожидаемому.

Наиболее информативными методами, позволяющими получить наиболее ценную и полную диагностическую информацию о рубцовом процессе, является изучение биоптатов рубцово-измененных тканей с использованием гистологических и биохимических методик [10–12].

Цель исследования — оценить клинические и гистоморфологические изменения в рубцовой ткани у детей на разных стадиях ее созревания и на фоне лечения препаратом коллагеназы *Ферменколом*.

Материал и методы

Были обследованы 32 пациента в возрасте 4–12 лет, получавшие оперативное и консервативное лечение по поводу послеожоговых рубцовых деформаций, обусловленных гипертрофическими рубцами.

Для реализации поставленной цели были использованы клинический и гистоморфологический методы исследования.

Клинический метод включал оценку жалоб и ощущений пациента, визуальную и мануальную оценку рубцовой ткани в динамике. Оценивали болезненность, окраску, плотность, эластичность, рельеф.

Для оценки структурных изменений рубца выполнялось гистоморфологическое исследование биоптатов рубцовой ткани на разных сроках ее формирования. В исследование включали пациентов, нуждающихся в многоэтапном хирургическом лечении. Биоптаты получали до и после курса консервативной противорубцовой терапии во время плановых реконструктивных операций. Биоптат представлял собой фрагмент рубцовой ткани размером 4×5 мм, взятый на всю толщину рубцовой ткани. Биопсийный материал погружали в 10% раствор Кайзерлинга на 1—2 сут, проводили по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином. Затем срезы толщиной 3 мкм изучали под световым микроскопом. При микроскопическом исследовании гистологических препаратов оценивали особенности строения каждого слоя рубцово-измененной кожи, толщину и расположение коллагеновых волокон, распределение сосудов и суммарную площадь микрососудистого русла, учитывали количество клеток, участвующих в воспалительной реакции и синтезе коллагеновых волокон. Кроме того, в ряде случаев на исследование отправляли незначительные излишки нормальной кожи, возникшие в результате перераспределения тканей в процессе выполнения местно-пластических операций.

Между этапами оперативного лечения пациентам проводили консервативную терапию с использованием коллагенолитического препарата *Ферменкал* в виде электрофореза и наружного нанесения в течение дня, в том числе и в виде аппликаций. Длительность курса консервативной терапии составляла не менее 14 сут.

Результаты исследования

В настоящее время выделяют три стадии формирования рубца:

1) фибробластическую (до 30 сут), которая характеризуется эпителизацией раневого дефекта, обилием сосудов и пролиферацией юных фибробластов, образованием большого количества аморфного вещества и продукцией ретикулярных волокон;

2) волокнистую (30—40 сут): характеризуется скоплением зрелых фибробластов, синтезирующих коллагеновые волокна;

3) гиалиновую: характеризуется гиалинозом коллагеновых волокон рубцовой ткани, уменьшением количества фибробластов и сосудов.



Рис. 1. Клинические проявления гипертрофической рубцовой ткани в разные сроки ее развития.

а — уплотнение рубцовой ткани через 4—6 нед после завершения эпителизации; б — гипертрофический рубец через 11—12 мес после эпителизации; в — эрозии рубцовой ткани в подколенных областях.

Формирование нормотрофического рубца укладывается в среднем в 12 мес, тогда как при гипертро-

Таблица 1. Динамика структурных изменений в зависимости от возраста рубцовой ткани

Морфометрические параметры	Норма	Гипертрофические рубцы		
		1–6 мес	7–12 мес	12–24 мес
Общая толщина кожи (дермы с эпидермисом), мм	1,519	7,198	2,506	2,22
Общая толщина эпидермиса, мм	0,135	0,144	0,185	0,153
Толщина рогового слоя, мм	0,018	0,036	0,08	0,048
Толщина эпидермиса без рогового слоя, мм	0,117	0,108	0,105	0,105
Толщина дермы, мм	1,384	7,054	2,321	2,067
Толщина сосочкового слоя дермы, мм	0,109	0,116	0,029	0,056
Высота сосочков, мм	0,01	0,015	0	0,051
Толщина сетчатого слоя дермы, мм	1,275	6,938	2,293	2,011

фическом рубцевании стадия активного синтеза коллагена (волокнистая) значительно растянута во времени, что отодвигает срок окончательной стабилизации рубца.

На разных сроках развития гипертрофической рубцовой ткани свойственны разные клинические проявления. Клиническая картина обычно наиболее яркая в волокнистую стадию рубцевания, в процессе активного синтеза коллагена. Признаки гипертрофии могут появляться уже через 4–6 нед после завершения эпителизации: прежде всего уплотнение рубцовой ткани и возвышение рубца над уровнем интактной кожи (рис. 1, а). До 11–12 мес рубец увеличивается в объеме, выступая над поверхностью кожи, имеет неравномерный, иногда бугристый рельеф (см. рис. 1, б). Наиболее выступающие участки, как правило, располагаются в зонах локализации наиболее глубокого первичного повреждения кожи. Кроме того, больных беспокоят навязчивый зуд, шелушение, периодически возникающие пузыри на поверхности рубцовой ткани, на месте которых в дальнейшем появляются эрозии. Отмечено, что наиболее часто пузыри и эрозии возникают на грубых гипертрофических рубцах и в функционально активных зонах (см. рис. 1, в). Провоцирующим фактором является интенсивная или продолжительная физическая нагрузка. В этот период рубцы имеют наиболее интенсивную ярко-розовую или цианотичную окраску. Как показывает клиническая практика, при гипертрофических рубцах зуд и шелушение могут сохраняться до 1,5–2,0 лет, когда рубец бледнеет и уплощается.

В табл. 1 представлены усредненные морфометрические параметры рубцовой ткани у пациентов с

разной давностью термической травмы и морфометрические параметры нормальной кожи.

Полученные данные иллюстрируют динамику структурных изменений в зависимости от возраста рубца и отличия рубцовой ткани от нормальной кожи (см. табл. 1). Так, толщина рубцово-измененной кожи значительно превышает толщину нормальной кожи (в 2–3 раза), как правило, за счет сетчатого слоя дермы. Сетчатый слой рубца в первые 6 мес после травмы превышает толщину сетчатого слоя нормальной кожи в 5–6 раз и практически полностью представлен рубцовой тканью, сформированной разнонаправленными пучками толстых коллагеновых волокон. Сосочковый слой несколько утолщается в первые 3–4 мес после травмы, и уплощаясь в дальнейшем, становится тоньше нормального, сосочки плохо различимы. Кроме того, на протяжении всего периода созревания рубца наблюдается утолщение в 2–4 раза рогового слоя на фоне некоторого истончения эпидермиса (рис. 2, а, б). У детей, перенесших тяжелую термическую травму, имелось значительное количество лимфоцитов и лейкоцитов как в рубце, так и в интактной коже еще на протяжении 4–6 мес с момента реконвалесценции (см. рис. 2, в, г). При обследовании таких пациентов в клинических анализах крови часто выявляются умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов.

Клинические проявления гипертрофических рубцов во многом обусловлены особенностями кровообращения в рубцовой ткани (табл. 2).

Имеются значительные различия в строении дермальной сосудистой сети рубцов на разных стадиях развития и по сравнению с интактной кожей

Таблица 2. Динамика изменений в дермальной сосудистой сети

Морфометрические параметры	Норма	Гипертрофические рубцы		
		1–6 мес	7–12 мес	12–24 мес
Количество сосудов сосочкового слоя на 1 мм ²	120	95	90	44
Количество сосудов сетчатого слоя на 1 мм ²	235	185	155	60
Суммарная площадь сосудов в сосочковом слое, % на 1 мм ²	8,50	10,10	6,20	2,96
Суммарная площадь сосудов в сетчатом слое, % на 1 мм ²	14,10	11,40	6,90	5,36

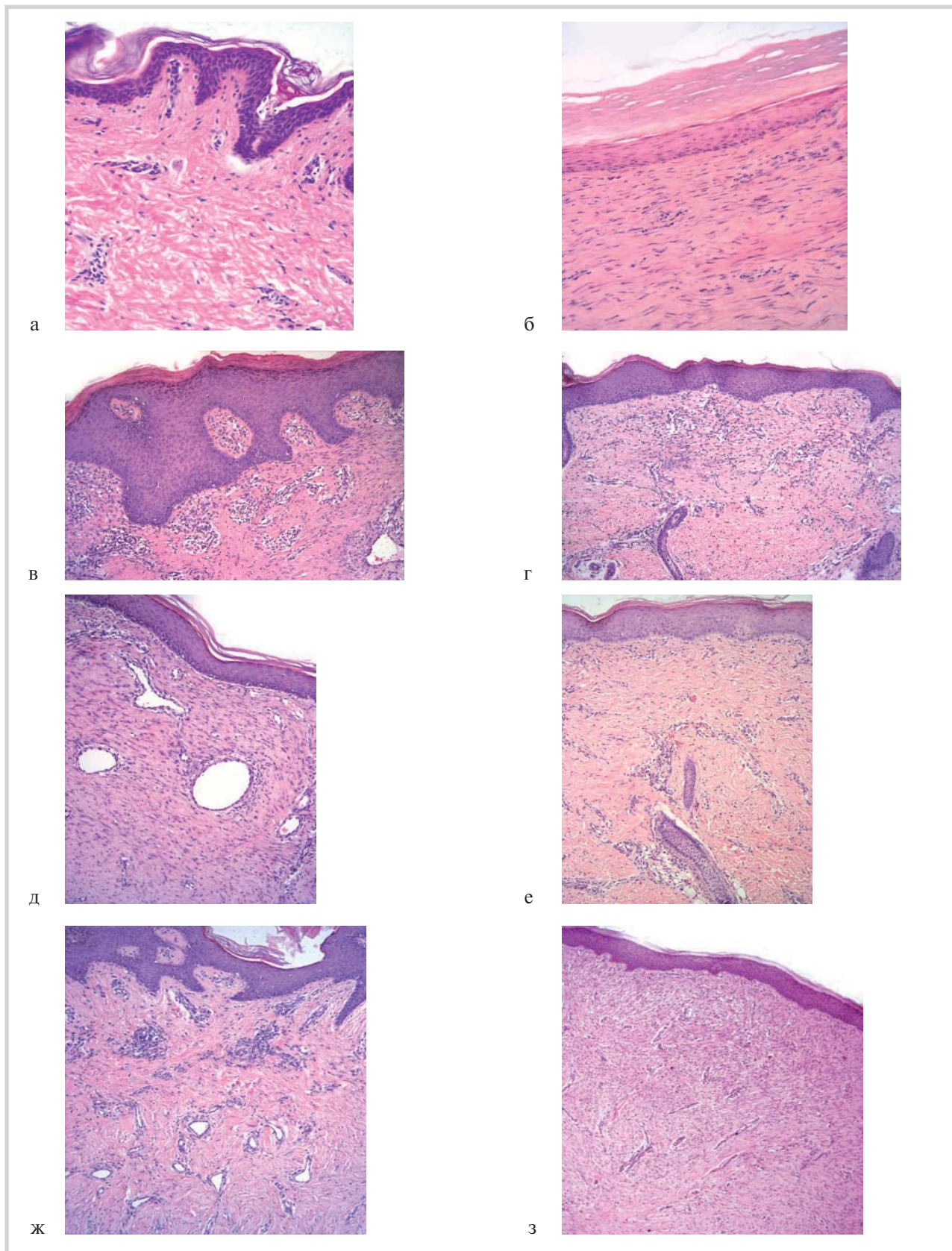


Рис. 2. Морфологическая картина интактной (нормальной) и рубцовой ткани (окрашивание гематоксилином и эозином).

а — слои интактной кожи, нормальный роговой слой ($\times 600$); б — рубец, утолщение рогового слоя эпидермиса ($\times 600$); в — лимфо-лейкоцитарная инфильтрация в рубце ($\times 300$); г — лимфо-лейкоцитарная инфильтрация в нормальной коже ($\times 300$); д — резкое расширение сосудов сетчатого слоя на ранних сроках формирования рубца ($\times 600$); е — сосуды интактной кожи ($\times 600$); ж — сосуды, сдавленные пучками коллагеновых волокон и мозаично расположенные участки с паретически расширенными сосудами ($\times 300$); з — сосуды, сдавленные пучками коллагена (рубец через 2 года после эпителизации; $\times 300$).

(табл. 2). В первые месяцы после травмы количество сосудов в сетчатом слое дермы, где в этот период синтез коллагена протекает наиболее интенсивно, приближено к значениям в интактной коже, тогда как суммарная площадь их сечения превышает нормальные значения. В дальнейшем с 5—6-го месяца после травмы количество сосудов постепенно уменьшается и к окончанию формирования рубца становится в 2—3 раза ниже нормы. Увеличение площади сечения сосудистого русла связано с резким расширением сосудов на ранних сроках формирования рубца (см. рис. 2, д, е). С 4—5-го месяца после эпителизации часто выявлялись сосуды, сдавленные пучками коллагеновых волокон и мозаично расположенные участки с паретически расширенными сосудами (см. рис. 2, ж). Сосуды расположены неравномерно по сравнению с нормальной кожей. В дальнейшем с 12-го месяца до 2 лет после травмы количество сосудов, сдавленных рубцовой тканью, увеличивалось, часто выявлялись спаявшиеся сосуды, практически не содержащие форменных элементов крови (см. рис. 2, з).

Сосудистая перестройка в гипертрофической рубцовой ткани, длящейся, согласно нашим наблюдениям, около 2 лет, клинически проявляется трофическими расстройствами в виде локального цианоза, шелушения, трещин, пузырей и эрозий с перифокальной воспалительной реакцией. Перечисленные симптомы возникают на участках локальной гипоксии рубцовой ткани, что гистологически подтверждается мозаичным расположением зон со спаявшимися и паретически расширенными сосудами сетчатого слоя дермы. Полученная гистологическая картина свидетельствует о тесной взаимосвязи между изменениями условий кровоснабжения покровных тканей и интенсивностью синтеза коллагеновых волокон, которые ухудшают трофику кожи, сдавливая сосуды дермального сплетения. Данное обстоятельство необходимо учитывать при выполнении реконструктивных кожно-пластических операций с использованием рубцово-измененных тканей. Как показывает клиническая практика, интраоперационное нарушение связей между дермальным сосудистым сплетением и лежащими глубже сосудами, нередко приводит к гибели вершин перемещенных лоскутов в лучшем случае до сетчатого слоя, даже при включении фасции в состав рубцово-измененного лоскута.

Синтез коллагена осуществляется клетками соединительной ткани — фибробластами, которые, по мере утраты своей синтетической активности, переходят в неактивную форму — фиброциты. Количество фибробластов и фиброцитов было выше в рубцах, чем в нормальной коже в течение всего периода наблюдения. Однако в ранние сроки после термической травмы этих фиброгенных клеток было больше не только в рубцовой, но и в нормальной коже. Это

позволяет предположить, что после термической травмы появляется общая тенденция к гипертрофическому рубцеванию и на интактных участках кожи в случае их повреждения или хирургического вмешательства. С увеличением возраста рубца разница между содержанием фибробластов и фиброцитов в рубцово-измененной и нормальной коже возрастала: в рубце, хотя их количество и снижалось относительно первых месяцев после травмы, их было в 4—5 раз больше, чем в нормальной коже (рис. 3).

Основным структурным компонентом рубца, обуславливающим его рельеф и плотность, являются коллагеновые волокна. Применение препаратов, содержащих коллагеназу, разрушающую коллаген, патогенетически обоснованно. В рамках консервативной терапии с коллагенолитической целью мы применяли препарат *Ферменкол*, содержащий композицию коллагенолитических протеаз. Поскольку ряд пациентов нуждался в нескольких реконструктивных операциях, в перерывах между этапами оперативного лечения им проводили электрофорез и давящий массаж с гелем *Ферменкол*. Консервативная терапия назначалась в волокнистую стадию рубцевания, при клинических признаках избыточного синтеза коллагена и в ряде случаев — на сформировавшиеся рубцы. *Ферменкол* применяли как изолированно, так и в сочетании с компрессионной терапией.

Клинически у всех обследуемых на фоне консервативного лечения наблюдались размягчение и визуальное выравнивание рельефа рубцовой ткани, уменьшалась интенсивность зуда.

В табл. 3 представлена динамика морфометрических параметров на фоне монотерапии *Ферменколом* и в сочетании с компрессией.

На фоне коллагенолитической терапии отмечалось заметное (в 2 раза) уменьшение толщины эпидермиса и рогового слоя (см. табл. 3). Уменьшалась общая толщина дермы, в том числе и за счет объема сетчатого слоя. Однако при монотерапии *Ферменко-*

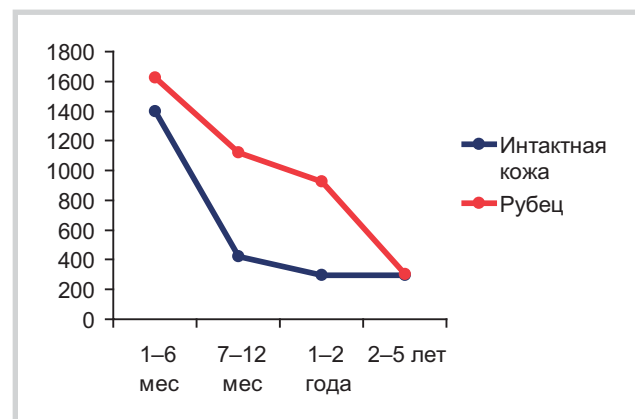


Рис. 3. Динамика содержания фибробластов и фиброцитов в рубце и интактной коже.

Таблица 3. Динамика структурных изменений слоев кожи на фоне консервативной терапии в зависимости от возраста рубцовой ткани

Морфометрические параметры	До лечения	После лечения	
		<i>Ферменкол</i>	<i>Ферменкол</i> + компрессия
Общая толщина кожи, мм	3,131	2,668	2,287
Общая толщина эпидермиса, мм	0,41	0,243	0,092
Толщина рогового слоя, мм	0,18	0,103	0,027
Толщина эпидермиса без рогового слоя, мм	0,229	0,139	0,065
Толщина дермы, мм	2,721	2,426	2,195
Толщина сосочкового слоя дермы, мм	0,08	0,175	0,067
Толщина сетчатого слоя дермы, мм	2,641	2,251	2,128

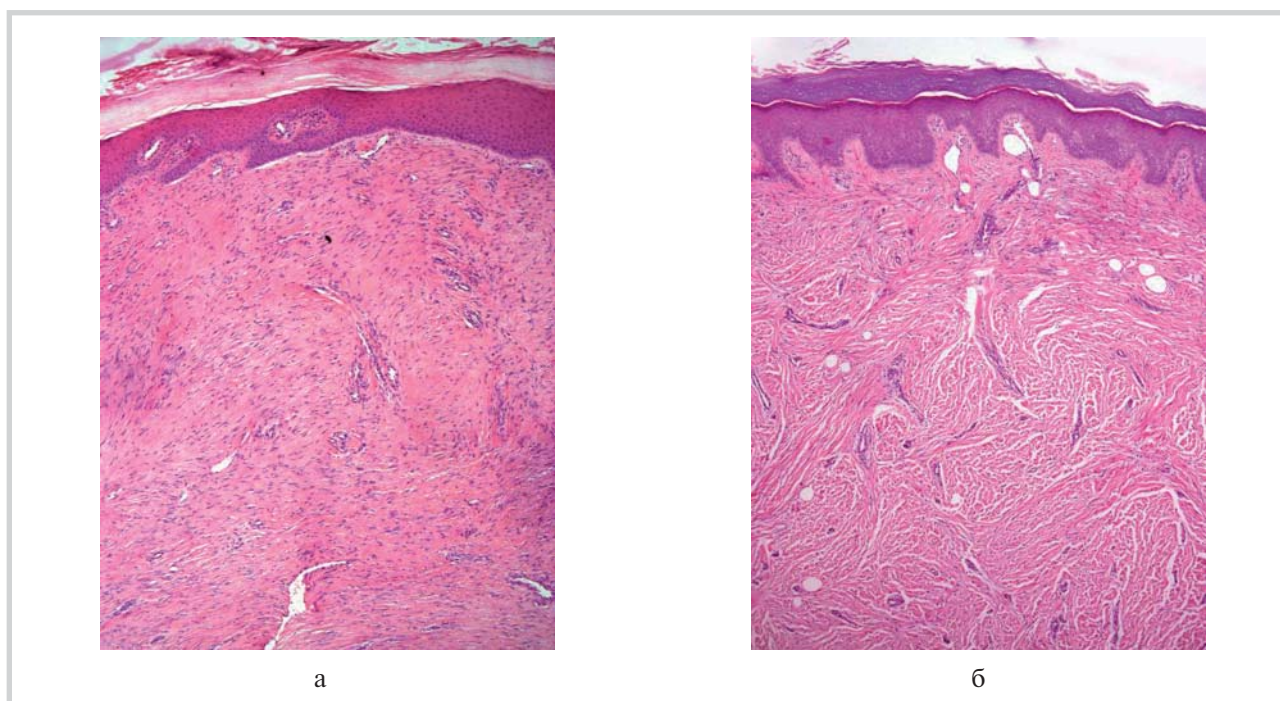


Рис. 4. Морфологическая картина рубцовой ткани до и после коллагенолитической терапии (окрашивание гематоксилином и эозином; $\times 150$).

а — рубец до коллагенолитической терапии: плотная укладка коллагеновых волокон; б — рубец после коллагенолитической терапии: разрыхление коллагеновых волокон, частичная декомпрессия сосудов.

лом толщина сосочкового слоя дермы увеличивалась, чего не наблюдалось при использовании препарата в сочетании с компрессией. При применении *Ферменкола* в сочетании с компрессией уменьшалась толщина всех слоев рубцово-измененной кожи.

Утолщение сосочкового слоя при монотерапии *Ферменколом* может быть связано с расширением сосудов сосочкового слоя, на что указывает увеличение площади сосудистого сечения. При гистологическом исследовании после применения препарата мы наблюдали заметное разрыхление и уменьше-

ние объема пучков коллагена. Давление коллагеновых волокон на дермальные сосуды ослабевало, что приводило к увеличению просвета сосудов и суммарной площади их сечения (**рис. 4**). Происходящая таким образом частичная реваскуляризация приводила к утолщению сосочкового слоя. Возможно, именно этим процессом объясняется наблюдаемый в ряде случаев противоположный эффект от противорубцовой терапии на активно растущий гипертрофический рубец, проявляющийся гиперемией и некоторой отечностью рубца. Со стороны сформир-



Рис. 5. Клинические проявления рубцовых изменений до и после консервативного лечения с использованием препаратов коллагеназы и компрессионного белья.

а, б — больной А.: гипертрофические рубцы ягодиц и бедер до (а) и после (б) лечения; в, г — больной Б.: гипертрофический рубец бедра до (в) и после (г) лечения.

ровавшегося рубца такого эффекта не наблюдалось, что, по-видимому, связано с необратимыми склеротическими изменениями сосудистой стенки сосудов из-за длительной компрессии пучками коллагена.

Учитывая полученные данные, мы дополняли коллагенолитическую терапию незрелых рубцов компрессионной терапией: в волокнистую фазу рубцового процесса *Ферменкол* назначали в сочетании с компрессионным бельем или эластичным бинтованием (рис. 5).

Выводы

Таким образом, ведущими факторами, обуславливающими клиническую картину и дальнейшее развитие рубца, являются изменение трофики кожи

и синтез коллагеновых волокон, которые находятся в тесной взаимосвязи.

Измененные условия кровообращения делают рубцовую ткань рискованным пластическим материалом.

Увеличение фиброгенных клеток в покровных тканях носит системный характер, что необходимо учитывать при планировании реконструктивных операций.

В волокнистую стадию развития рубца мы рекомендуем сочетать коллагенолитическую терапию с компрессионной, поскольку изолированное применение коллагеназ на ранних стадиях развития рубца (до 8—10 мес) может улучшить трофику рубцовой ткани за счет истончения и разрушения коллагеновых волокон, сдавливающих сосуды кожного сплетения.

ФЕРМЕНКОЛ®

ферментный комплекс из коллагеназ гидробионтов



ПРОТИВОРУБЦОВЫЙ ЭФФЕКТ

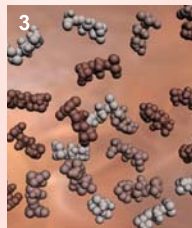
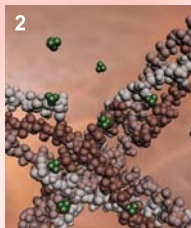
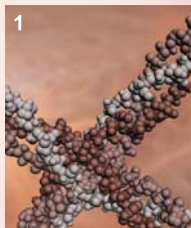
Коррекция и профилактика гипертрофических и келоидных рубцов после операций, ран, ожогов и угревой сыпи

- Разрушение основных компонентов рубца – коллагеновых волокон и гиалуроновой кислоты
- Глубокий гидролиз пептидных связей избыточного коллагена рубцовой ткани
- Избирательная активность по отношению к патологическому коллагену
- Уменьшение толщины эпидермиса и дермы рубцово-измененной кожи
- Выраженный Противорубцовый Эффект в кратчайшие сроки*

Способы применения – аппликации, фонофорез, электрофорез

*Противорубцовый Эффект наблюдается при строгом выполнении инструкции по применению под контролем специалиста.

Реклама



Тройная спираль коллагена (1) разрушается под воздействием Ферменкола (2) вплоть до отдельных аминокислот (3)

+7 (812) 327 54 47
+7 (812) 274 55 06

WWW.FERMENCOL.RU



ЛИТЕРАТУРА

1. *Королев П.В., Ткаченко Е.И.* Значение своевременного лечения термической травмы в функционально-активных зонах у детей. В кн.: Проблемы термической травмы у детей и подростков. Екатеринбург 2003; 137.
2. *Tredget E.E., Nedelec B., Scott P.G., Ghahary A.* Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 3: 701—731.
3. *Баиндурашвили А.Г., Цветаев Е.В., Афоничев К.А.* Проблемы в хирургическом лечении ожогов IIIA степени у детей. Актуальные проблемы термической травмы. Материалы международной конференции. СПб 2002; 320—321.
4. *Roseborough I.E., Grevios M.A., Lee R.C.* Prevention and treatment of excessive dermal scarring. *J Natl Med Ass* 2004; 96: 1: 108—116.
5. *Озерская О.С.* Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. СПб: ОФО «Искусство России» 2007; 248.
6. *Webb C., Dyson M., Lewis W.H.* Stimulatory effect of 660 nm low level laser energy on hypertrophic scar-derived fibroblast: possible mechanism for increase in cell counts. *Laser Surg Med* 1998; 22: 5: 294—301.
7. *Дмитриев Г.И., Максимова Л.П., Дмитриев Д.Г., Смирнов Г.В.* К объективизации оценки состояния послеожоговой рубцовой ткани. Съезд травматологов и ортопедов России, 6-й: Тезисы. Н.Новгород 1997; 162—163.
8. *Самцов А.В., Озерская О.С.* Классификация, сравнительная клиническая характеристика и тактика лечения келоидных и гипертрофических рубцов. *Вестн дерматол и венерол* 2002; 2: 70—72.
9. *Cao C., Li S., Dai X. et al.* Genistein inhibits proliferation and functions of hypertrophic scar fibroblasts. *Burns* 2009; 35: 1: 89—97.
10. *Гуллер А.Е., Шехтер А.Б.* Клинический тип и гистологическая структура кожных рубцов как прогностические факторы исхода лечения. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* М 2007; 19—31.
11. *Berman B., Viera M.H., Amini S. et al.* Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children. *J Craniofac Surg* 2008; 19: 4: 989—1006.
12. *Verhaegen P.D., van Zuijlen P.P., Pennings N.M. et al.* Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 5: 649—656.