

ФЕРМЕНКОЛ®

Противорубцовый Эффект

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

Структурные изменения в рубцовой ткани у детей на различных этапах созревания рубца и на фоне лечения препаратом Ферменкол®

к.м.н. Филиппова О.В.
к.м.н. Красногорский И.В.
д.м.н., проф. член-корр. РАМН Баиндурашвили А.Г.
ФГУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера
Минздрава России»

Актуальность проблемы: гипертрофические и келоидные рубцы являются медицинской и во многом хирургической проблемой, особенно у пациентов детского возраста. Детский скелет растёт и развивается и патологические рубцы, которые всегда отстают в росте от нормальных тканей, нередко вызывают развитие вторичных деформаций опорно-двигательного аппарата (Баиндурашвили А.Г., Цветаев Е.В., Афоничев К.А., 2002), поэтому значение профилактических мероприятий и консервативного лечения рубцов в детской практике трудно переоценить.

В настоящее время для практикующего врача основным ориентиром в оценке стадии созревания рубца и эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий является клиническая картина и её динамика во времени. Предложено значительное количество методов воздействия на рубцово-изменённые ткани, однако оценка эффективности различных способов лечения до настоящего времени основывается в большинстве случаев на анализе клинических проявлений (Парамонов Б.А., Турковский И.И., 2007). Предложены различные шкалы оценки эффективности консервативного лечения, учитывающие ряд наиболее распространённых клинических симптомов: цвета, рельефа рубцов, консистенции и субъективных ощущений пациента (Попков А.В., Данильченко Г.В., 2005; Самцов А.В., Матыцин В. О., Карпова Т.Н., 2008). Однако, как показывает практика, клинические признаки не всегда дают полное и адекватное представление о процессах, происходящих в рубцовой ткани, а эффект от различных методов воздействия на рубцовую ткань в ряде случаев бывает непредсказуемым и даже противоположным ожидаемому.



Реклама

тел.: (812) 327 5447
WWW.FERMENCOL.RU

EnTher®

Одним из высокоинформативных методов, позволяющих получать наиболее ценную и полную диагностическую информацию о рубцовом процессе, является гистологическое изучение биоптатов рубцово-измененных тканей с применением световой микроскопии, а также гистохимических и иммуногистохимических исследований. (Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2000; Gogly B., Godeau G., Gilbert S. et al., 1997; Scott P.G., Dodd C.M., Ghahary A., et al., 1998). В связи с этим, имея возможность изучения биоптатов рубцовой ткани в динамике у детей, нуждающихся в многоэтапном хирургическом лечении, мы предприняли попытку составить представление о закономерностях и ведущих факторах рубцевания на каждой стадии развития рубца, а также оценить изменения в рубцовой ткани на фоне коллагенолитической терапии.

Цель: оценить клинические и гистоморфологические изменения в рубцовой ткани у детей на различных стадиях её созревания и на фоне лечения препаратом коллагеназы Ферменкол®.

Материал и методы:

Было обследовано 32 пациента в возрасте от 4 до 12 лет, получавших 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 в себя оценку жалоб и ощущений пациента, визуальную и мануальную оценку рубцовой ткани в динамике. Оценивались болезненность, окраска, плотность, эластичность, рельеф.

Для оценки структурных изменений рубца выполнялось гистоморфологическое исследование биоптатов рубцовой ткани на различных сроках её формирования. В исследование включались пациенты, нуждающиеся в многоэтапном хирургическом лечении. Забор биоптатов производился до и после курса консервативной противорубцовой терапии во время плановых реконструктивных операций. Биоптат представлял собой фрагмент рубцовой ткани размерами 4x5 мм, взятый на всю толщину рубцовой ткани. Биопсийный материал погружался в 10% раствор Кайзерлинга на 1–2 суток, проводился по стандартной методике, окрашивался гематоксилином и эозином, затем срезы толщиной 3 мкм изучались в световом микроскопе. При микроскопическом исследовании гистологических препаратов оценивались особенности строения каждого слоя рубцово-измененной кожи, толщина и расположение коллагеновых волокон, распределение сосудов и суммарная площадь микрососудистого русла, учитывалось количество клеток, участвующих в воспалительной реакции и синтезе коллагеновых волокон. Кроме того, в ряде случаев на исследование отправлялись незначительные излишки нормальной кожи, возникшие в результате перераспределения тканей в процессе выполнения местно-пластических операций.

Между этапами оперативного лечения пациентам проводилась консервативная терапия с использованием коллагенолитического препарата Ферменкол® в виде электрофореза и наружного нанесения в течение дня, в том числе и в виде аппликаций. Длительность курса консервативной терапии составляла не менее 14 дней.



Рис. 1. Рубец на донорском участке с признаками гипертрофии, 4 недели после срезания кожного аутографтата



Рис. 2. Гипертрофический рубец на донорском участке, 9 месяцев после срезания кожного аутографтата



Рис. 3. Эрозии рубцовой ткани в подколенной области

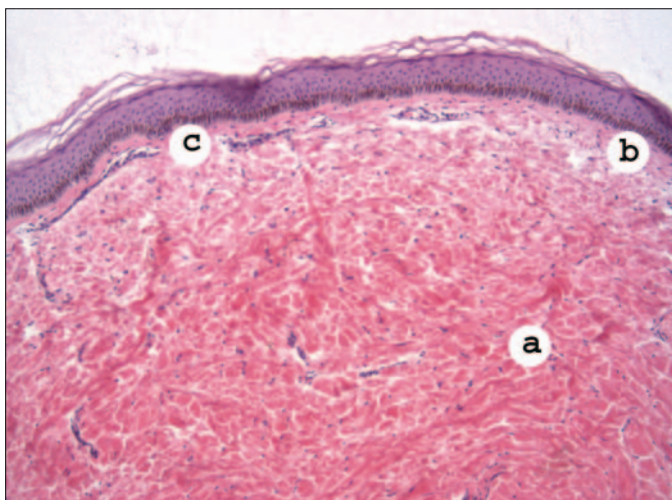


Рис. 4а. Гипертрофический рубец через 7 месяцев после травмы:

- a) коллагеновые волокна в дерме
 - b) слабо различимый сосочковый слой дермы – со сглаженными сосочками
 - c) сосуды, частично сдавленные коллагеновыми волокнами
- Ув. ×300. Окраска: гематоксилином и эозином /ГЭ/

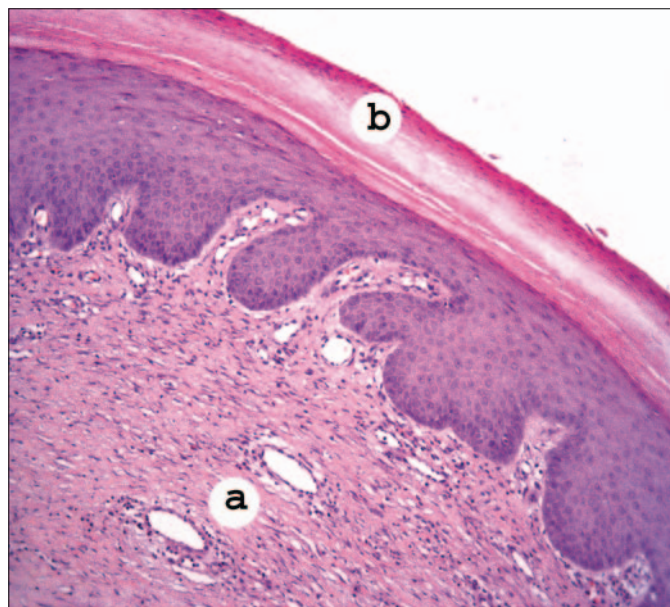


Рис. 4б. Гипертрофический рубец через 3 месяца после травмы:

- a) расширенные сосуды в дерме
 - b) утолщенный роговой слой эпидермиса
- Ув. ×300. Окраска: ГЭ

Результаты исследования:

В настоящее время выделяют три стадии формирования рубца:

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

2) волокнистая (с 30 до 40 суток): скопление зрелых фибробластов, синтезирующих коллагеновые волокна;

3) гиалиновая: гиалиноз коллагеновых волокон рубцовой ткани, уменьшение количества фибробластов и сосудов.

Формирование нормотрофического рубца, как известно, укладывается в среднем в 12 месяцев, тогда как при гипертрофическом рубцевании стадия активного синтеза коллагена (волокнистая) значительно растянута во времени, что отдалает срок окончательной стабилизации рубца.

На разных сроках развития гипертрофической рубцовой ткани свойственны различные клинические проявления. Клиническая картина обычно наиболее яркая в волокнистую стадию рубцевания, в процессе активного синтеза коллагена. Признаки гипертрофии могут появляться уже через 4–6 недель после завершения эпителизации – это, прежде всего, уплотнение рубцовой ткани и возвышение рубца над уровнем интактной кожи (рис. 1).

До 11–12 месяцев рубец увеличивается в объеме, выступая над поверхностью кожи, имеет неравномерный, иногда бугристый рельеф (рис. 2).

Кроме того, больных беспокоят навязчивый зуд, шелушение, периодически возникающие пузыри на поверхности рубцовой ткани, на месте которых в дальнейшем появляются эрозии. Было отмечено, что наиболее часто

пузыри и эрозии возникают на грубых гипертрофических рубцах и в функционально активных зонах (рис. 3).

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 лет или даже до 2 лет, когда рубец бледнеет и уплощается.

В Табл. 1 представлены усреднённые морфометрические параметры рубцовой ткани у пациентов с различной давностью термической травмы и морфометрические параметры интактной кожи.

Полученные данные наглядно иллюстрируют динамику структурных изменений в зависимости от возраста рубца и отличия рубцовой ткани от нормальной (интактной) кожи. Как показано в таблице, толщина рубцово-изменённой кожи значительно превышает толщину интактной кожи (в 2–3 раза), как правило, за счёт сетчатого слоя дермы. Сетчатый слой рубца в первые 6 месяцев после травмы становится толще сетчатого слоя интактной 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 месяца после травмы, и, уплощаясь в дальнейшем, становится тоньше нормального, сосочки плохо различимы. Кроме того, на протяжении всего периода созревания рубца наблюдается утолщение рогового слоя в 2–4 раза (рис. 4а и 4б).

Кроме того, обращало на себя внимание, что у детей, перенесших тяжёлую термическую травму, имелось значительное количество лимфоцитов и лейкоцитов как в рубце, так и в интактной коже ещё на протяжении 4–6 месяцев с момента реконвалесценции (рис. 5а и 5б).

Динамика структурных изменений в зависимости от возраста рубцовой ткани

Морфометрические параметры	Интактная кожа	Гипертрофические рубцы		
		1–6 месяцев	7–12 месяцев	12 мес.– 2 года
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

При обследовании таких пациентов в клинических анализах крови зачастую выявляются умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, повышение СОЭ.

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

Как видно из таблицы, имеются значительные различия в строении дермальной сосудистой сети рубцов на различных стадиях развития и по сравнению с интактной кожей. 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, начиная с 5–6 месяца после травмы, количество сосудов постепенно уменьшается и к окончанию формирования рубца становится ниже нормы в 2–3 раза. Увеличение площади сечения сосудистого русла связано резким расширением сосудов на ранних сроках формирования рубца (рис. 6).

В дальнейшем, начиная с 4–5 месяцев после эпителизации, часто выявлялись сосуды, сдавленные пучками коллагеновых волокон и мозаично расположенные участки с паретически расширенными сосудами. Сосуды располагались неравномерно по сравнению с нормальной кожей. В период с 12 месяцев до 2 лет после травмы количество сосудов, сдавленных рубцовой тканью, увеличивалось, часто выявлялись спавшиеся сосуды, практически не содержащие форменных элементов крови (рис. 7).

Сосудистая перестройка в гипертрофической рубцовой ткани, длящейся согласно нашим наблюдениям около 2 лет, клинически проявляется трофическими расстройствами в виде локального цианоза, шелушения,

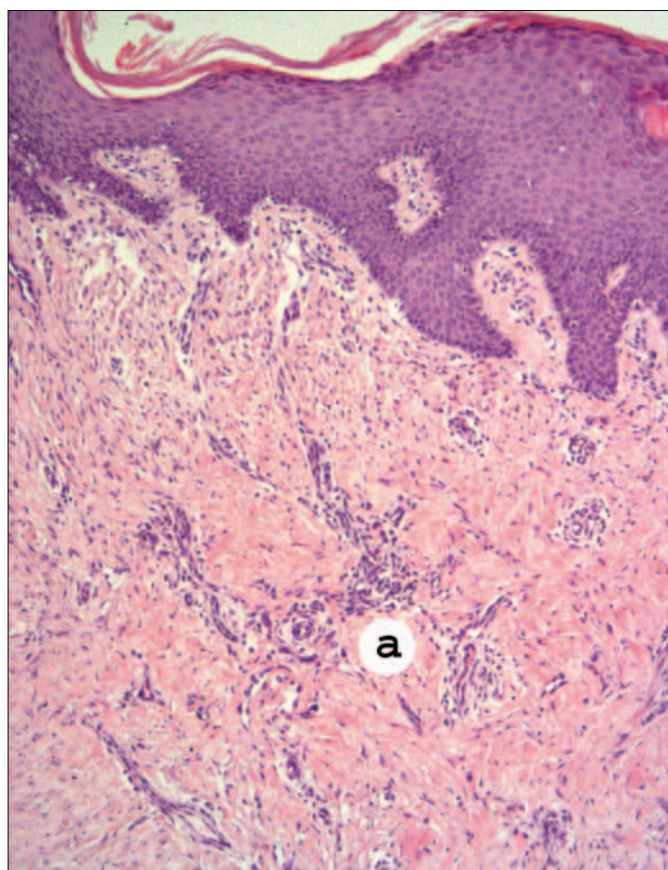


Рис. 5а. Гипертрофический рубец через 6 месяцев после травмы:
а) воспалительная инфильтрация вокруг сдавленных сосудов в рубцовой-измененной дерме
Ув. ×300. Окраска: ГЭ

Динамика изменений в дермальной сосудистой сети

Морфометрические параметры	Норма	Гипертрофические рубцы		
		1–6 месяцев	7–12 месяцев	12 мес.–2 года
Кол-во сосудов сосочкового слоя (в 1 мм ²)	120	95	90	44
Кол-во сосудов сетчатого слоя (в 1 мм ²)	235	185	155	60
Сумм. площ. сосудов сосоч. слоя (в% на 1 мм ²)	8,50%	10,10%	6,20%	2,96%
Сумм. площ. сосудов сетч. слоя (в% на 1 мм ²)	14,10%	11,40%	6,90%	5,36%

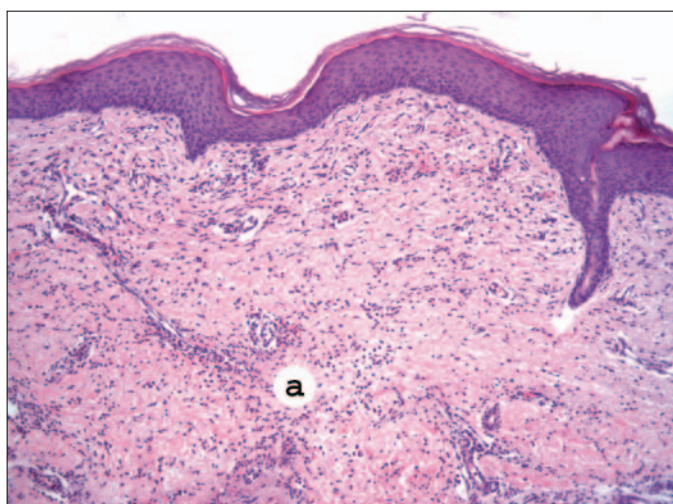


Рис. 5б. Интактная кожа через 6 месяцев после обширного ожога:

а) воспалительная инфильтрация, преимущественно периваскулярная
Ув. ×300. Окраска: ГЭ

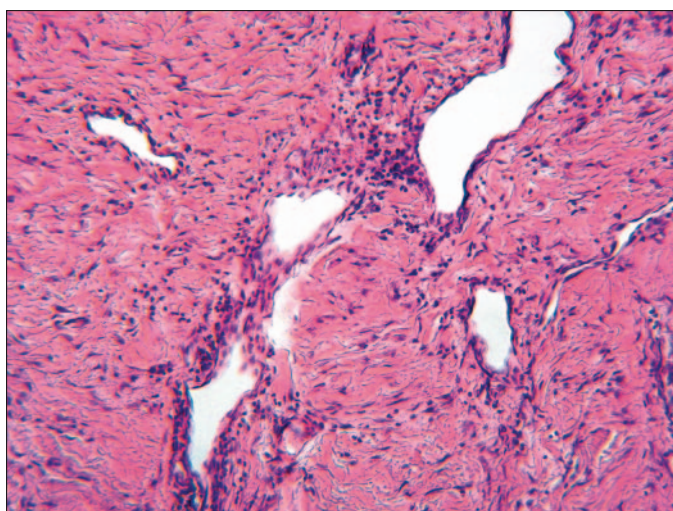


Рис. 6. Гипертрофический рубец через 4 месяца после травмы: расширенные тонкостенные сосуды в рубцово-измененной дерме

Ув. ×600. Окраска: ГЭ

трещин, пузырей и эрозий с перифокальной воспалительной реакцией (рис. 8).

Перечисленные симптомы возникают на участках локальной гипоксии рубцовой ткани, что гистологически подтверждается мозаичным расположением зон со спавшимися и паретически расширенными сосудами сетчатого слоя дермы. Полученная гистологическая картина свидетельствует о тесной взаимосвязи между из-

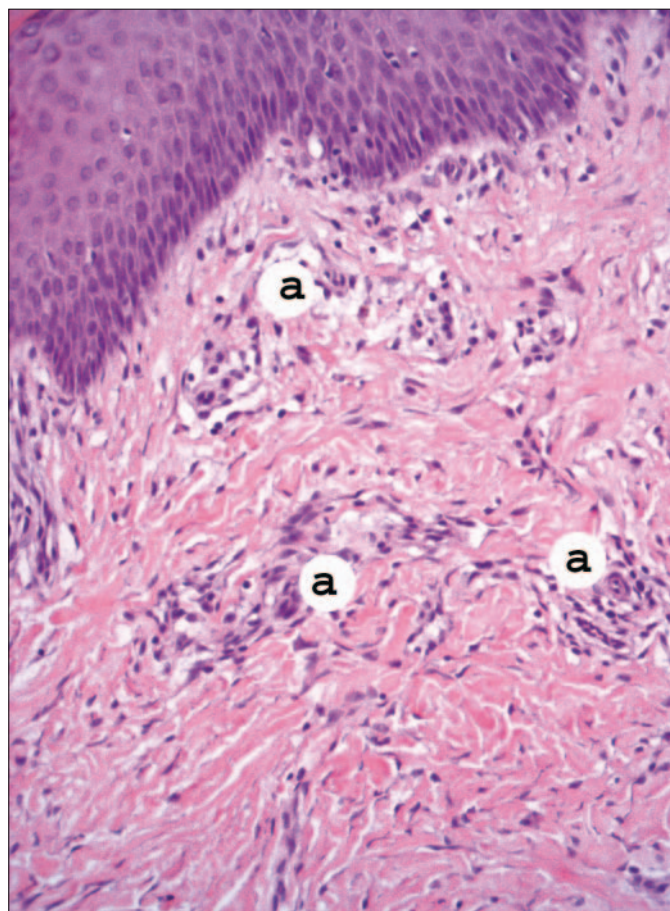


Рис. 7. Гипертрофический рубец через 11 месяцев после травмы:

а) сосуды, сдавленные пучками коллагена, слабо выраженная периваскулярная воспалительная инфильтрация
Ув. ×600. Окраска: ГЭ

Таблица 3.

Морфометрические параметры	До лечения	После лечения Ферменкол®	После лечения Ферменкол® и компрессией
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

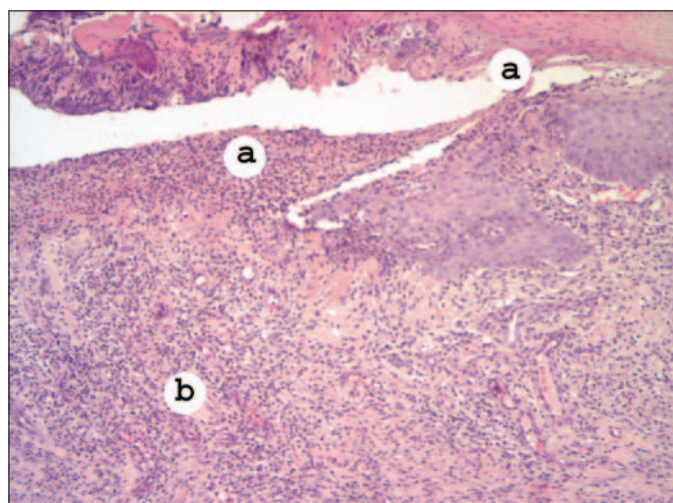


Рис. 8. Эрозия гипертрофического рубца:
 а) некротизированные ткани в края и дна эрозии
 б) воспалительная инфильтрация в рубцовой ткани.
 Ув. x600. Окраска: ГЭ

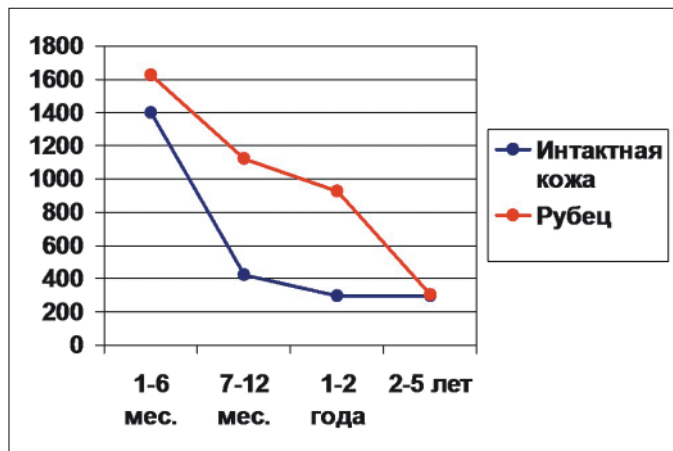


Рис. 9. Динамика изменений количества фибробластов и фиброцитов в 1 мм² сетчатого слоя рубцово-изменённой и интактной кожи

менениями 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-изменённых тканей. Как показывает клиническая практика, интраоперационное нарушение связей между дермальным сосудистым сплетением и глубже лежащими сосудами нередко приводит к гибели вершин перемещённых лоскутов в лучшем случае до сетчатого слоя, даже при включении фасции в состав рубцово-изменённого лоскута.

Как известно, синтез коллагена осуществляется клетками соединительной ткани – фибробластами, которые по мере утраты своей синтетической активности переходят в свою неактивную форму – фиброциты. Количество фибробластов и фиброцитов было выше в рубцах по сравнению с нормальной кожей весь период наблюдения.

Однако обращает на себя внимание, что в ранние сроки после термической травмы количество этих фиброгенных клеток было высоким 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-изменённой и нормальной коже возрастала – в рубце их количество хотя и снижалось относительно первых месяцев после травмы, но превышало значения в нормальной коже в 4–5 раз (рис. 9).

Учитывая, что 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 коллагено-

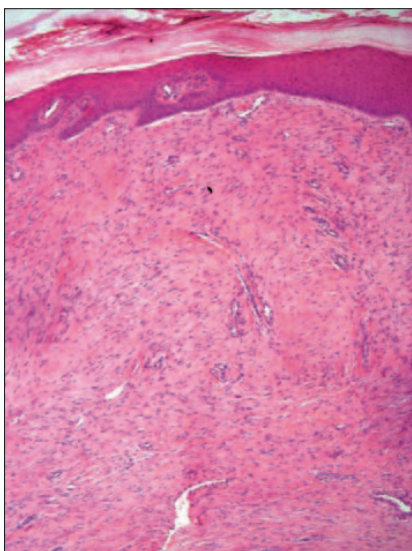


Рис. 10 а. Гипертрофический рубец до монотерапии Ферменкол® (7 месяцев после травмы) Плотная рубцовая ткань со сдавленными мелкими сосудами в дерме
Ув. ×150. Окраска: ГЭ

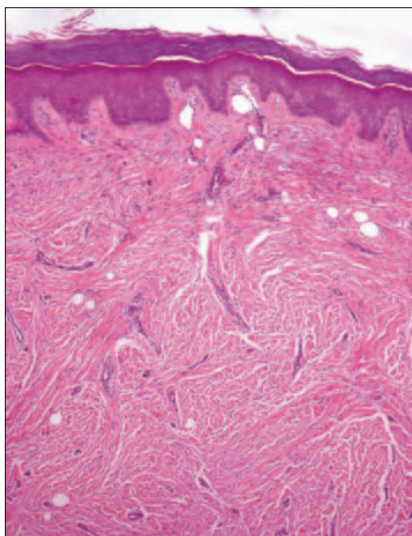


Рис. 10 б. Гипертрофический рубец после монотерапии Ферменкол® (7 месяцев после травмы) Рубцовая ткань с рыхло расположенными коллагеновыми волокнами. Сосуды несколько расширены
Ув. ×150. Окраска: ГЭ

литических протеаз. Поскольку целый ряд пациентов нуждался в нескольких реконструктивных операциях, в перерывах между этапами оперативного лечения им назначался 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. Препарат применялся как изолированно, так и в сочетании с компрессионной терапией.

Клинически у всех обследуемых на фоне консервативного лечения наблюдалось размягчение и визуальное выравнивание рельефа рубцовой ткани, уменьшалась

интенсивность зуда.

В Табл. 3 представлена динамика морфометрических параметров на фоне монотерапии и в сочетании с компрессией.

Как показано в таблице, на фоне коллагенолитической терапии отмечалось заметное уменьшение толщины эпидермиса (в 2 раза) и рогового слоя. Уменьшалась общая толщина дермы, в том числе и за счёт объёма сетчатого слоя.

Однако при монотерапии Ферменкол® мы наблюдали увеличение толщины сосочкового слоя дермы, чего не наблюдалось при использовании препарата в сочетании с компрессией. При применении данного препарата в сочетании с компрессией мы наблюдали уменьшение толщины всех слоёв рубцово-изменённой кожи.

Утолщение сосочкового слоя при монотерапии препаратом может быть связано с расширением сосудов сосочкового слоя, на что указывает увеличение площади сосудистого сечения. При гистологическом исследова-

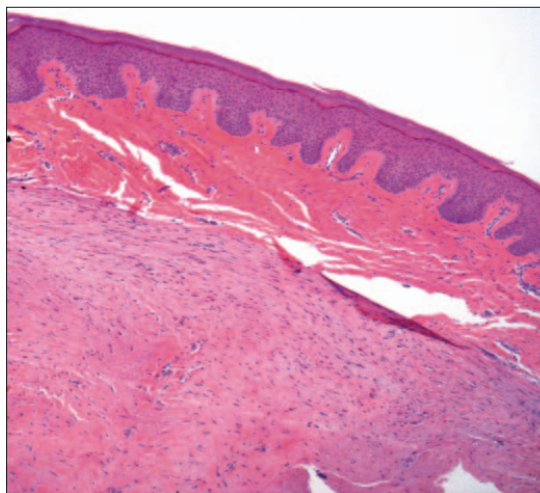


Рис. 11 а. Гипертрофический рубец до монотерапии Ферменкол® через 14 месяцев после травмы

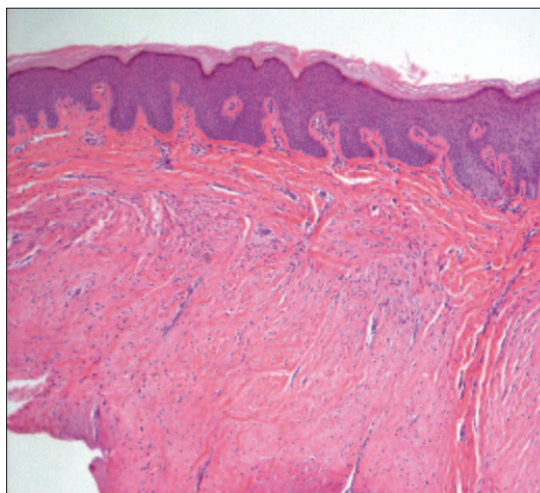


Рис. 11 б. Гипертрофический рубец после монотерапии Ферменкол® через 14 месяцев после травмы

нии после применения препарата мы наблюдали заметное разрыхление и уменьшение объёма пучков коллагена. Давление коллагеновых волокон на дермальные сосуды ослабевало, что приводило к увеличению просвета сосудов и суммарной площади их сечения (рис. 10а, б).

Происходящая, таким образом, частичная реваскуляризация приводила к утолщению сосочкового слоя.

Со стороны сформировавшегося рубца такого эффекта не наблюдалось, что, по-видимому, связано с необратимыми склеротическими изменениями сосудистой стенки сосудов из-за длительной компрессии пучками коллагена (рис. 11а, б).

Принимая во внимание полученные данные, мы дополняли коллагенолитическую терапию незрелых рубцов компрессионной терапией: в волокнистую фазу рубцового процесса препарат назначался в сочетании с компрессионным бельём или эластичным бинтованием (рис. 12а, б).

Выводы:

Таким образом, ведущими факторами, обуславливающими клинику и дальнейшее развитие рубца, являются изменение трофики кожи и синтез коллагеновых волокон, которые находятся в тесной взаимосвязи.

Изменённые 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 может улучшить трофику рубцовой ткани за счёт истончения и разрушения коллагеновых волокон, сдавливающих сосуды кожного сплетения.



Рис. 12 а. Гипертрофические рубцы тыльной поверхности стоп



Рис. 12 б. Рубцы после комплексного лечения с использованием Ферменкол® и компрессионной одежды

Литература:

- 1) Кожа (строение, функция, общая патология и терапия) / Под ред. А.М. Чернуха, Е.П. Фролова. – М.: Медицина, 1982. – 336 с.
- 2) Королев П.В. Значение своевременного лечения термической травмы в функционально-активных зонах у детей / П.В. Королев, Е.И. Ткаченко и др. // Проблемы термической травмы у детей и подростков. – Екатеринбург, 2003. – С. 137.
- 3) Мишакова Т.В. Возможности компрессионной терапии в комплексной реабилитации послеожоговых патологических рубцов у детей с термической травмой / Т.В. Мишакова, В.И. Остапенко, В.И. Чадов и др. // Матер. Междунар. конгр. «Комбустиология на рубеже веков». – М., 2000. – С. 180.
- 4) Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. – СПб.: ОФО «Искусство России», 2007. – 248 с.
- 5) Самцов А.В. Классификация, сравнительная клиническая характеристика и тактика лечения келоидных и гипертрофических рубцов / А.В. Самцов, О.С. Озерская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 2. – С. 70–72.
- 6) Шехтер Б.А. Воспаление и регенерация. Рана и раневая инфекция. Руководство для врачей под редак. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. 2-е изд. перер. и доп. – Москва. – Медицина, 1990. – С. 200–218.
- 7) Fredget E.E., Nedelec B., Scott P.G., Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids and contractures. – 1997. – Vol. 77. – № 3. – P. 701–731.
- 8) Webb C. Stimulatory effect of 660 nm low level laser energy on hypertrophic scar-derived fibroblast: possible mechanism for increase in cell counts / C. Webb, M. Dyson, W.H. Lewis // Laser Surg. Med. – 1998. – Vol. 22. – № 5. – P. 294–301.
- 7) Cao C. Prevention and Management of Hypertrophic Scars and Keloids After Burns in Children / C Cao, S Li, X Dai, Y Chen, Z Feng, Y Zhao, J Wu // Burns. – 2009. – Feb; 35 (1). – P: 89–97.
- 8) Berman B. Genistein inhibits proliferation and functions of hypertrophic scar fibroblasts / B Berman, MH Viera, S Amini, R Huo, IS Jones // J Craniofac Surg. – 2008. – Jul; 19 (4). – P: 989–1006.
- 9) Verhaegen PD. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis / PD Verhaegen, PP van Zuijlen, NM Pennings, J van Marle, FB Niessen, CM van der Horst, E Middelkoop // Wound Repair Regen. – 2009. – Sep-Oct; 17 (5). – P: 649–56.