

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТОГО РУСЛА ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ РУБЦОВОЙ ТКАНИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ЕЕ ФОРМИРОВАНИЯ

© О.В. Филиппова¹, К.А. Афоничев¹, И.Н. Красногорский¹, Р.В. Вашетко²

¹ ФГБУ «НИДООИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Статья поступила в редакцию: 03.05.2017

Статья принята к печати: 10.08.2017

Актуальность. Состояние микроциркуляторного русла в рубцовой ткани имеет большое значение для выбора тактики консервативного и хирургического лечения. Литературные данные, посвященные изучению сосудистых особенностей рубцовой ткани, немногочисленны.

Цель исследования: изучить и проанализировать некоторые морфологические особенности сосудистого русла рубцовой ткани, их влияние на клиническую картину.

Материал и методы. Были обследованы 54 ребенка с гипертрофическими послеожоговыми рубцами. В исследовании использовались клинический метод и гистологическое изучение биоптатов рубцов, включающее обзорную световую микроскопию, морфометрическую оценку сосудистого русла, а также определение некоторых типов коллагеновых волокон рубцовой ткани при помощи иммуногистохимического (ИГХ) исследования (с использованием специфических моноклональных антител (АТ) к коллагену I и III типов [Novocastra, Bond]).

Результаты исследования. Выявлено достоверное увеличение суммарной площади поперечного сечения сосудов рубца на единицу площади (1 мм²) в первые 6 месяцев его формирования по сравнению с интактной кожей и на более поздних сроках созревания рубцовой ткани (в % в 1 мм² интактной кожи — 8,50, в рубце в сроки до 6 месяцев — 13,10). Отмечалось уменьшение средних значений количества сосудов в рубцовой ткани и суммарной площади их просвета в сроки созревания рубца от 2 до 5 лет по сравнению с интактной кожей. Узлы обнаруживались в рубцах с ранним появлением клинических признаков сосудистых расстройств в виде пузырей и эрозий на утолщенной и гиперемированной рубцовой ткани.

Обсуждение. В формирующихся гипертрофических рубцах кожи условия кровообращения постепенно ухудшаются за счет сдавления и облитерации сосудов кожи коллагеном. Усиление перфузии, регистрируемое с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, может быть связано со значительным расширением сосудов рубца, а не с усилением перфузии.

Выводы. 1. Увеличение площади сосудистого сечения в ранние сроки формирования рубца происходит за счет расширения просвета сосудов. В созревшем рубце количество сосудов уменьшено в 3 раза по сравнению с интактной кожей. 2. Гиперемия гипертрофического рубца обусловлена резким расширением сосудов рубцовой ткани, а не увеличением их количества. 3. Использование гипертрофического рубца в составе ротационных и других лоскутов связано с высоким риском развития трофических осложнений.

Ключевые слова: кровеносные сосуды рубца, кровообращение в рубцах, трофика рубцовой ткани, морфологическое исследование рубцов.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE VASCULAR BED OF HYPERTROPHIC SCAR TISSUE IN DIFFERENT PERIODS OF ITS FORMATION

© O.V. Filippova¹, K.A. Afonichev¹, I.N. Krasnogorsky¹, R.V. Vashetko²

¹ The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery. 2017;5(3):25-35

Received: 03.05.2017

Accepted: 10.08.2017

Background. The state of the microcirculatory bed in the scar tissue is extremely important for determining the most appropriate methods of conservative and surgical treatments. Only few studies have assessed the vascular features of scar tissue.

The objective was to study and analyze the morphological features of the vascular bed of scar tissue and their clinical implications.

Materials and methods. Fifty-four patients with hypertrophic post-burn scars were examined. The study used a clinical method and performed histological analysis of the scars biopsy specimens, including a survey light microscopy, a morphometric assessment of the vascular bed as well as the verification of the collagen fibers of scar tissue with an immunohistochemical (IHC) analysis with specific monoclonal antibodies (AT) (Novocastra, Bond) to Type I and III collagens.

Results. A significant increase in the total area of the vessels of the rumen in the first 6 months of its formation was observed in comparison with intact skin and later maturation of the scar tissue (in % in 1 mm² of intact skin – 8.50, in the rumen in terms of up to 6 months – 13.10). The average number of vessels in the scar tissue and the total area of their lumen in the maturing rumen from 2 to 5 years decreased in comparison with that in the intact skin. The nodes were detected in the scars by an early appearance of the clinical signs of vascular disorders including blisters and erosions on thickened and hyperemic scar tissues.

Discussion. In the developing hypertrophic rumen, the circulatory conditions gradually deteriorated due to the compression and obliteration of the vessels of the skin with collagen. The enhancement in perfusion recorded using laser Doppler fluorometry may be associated with a significant dilatation of the rumen vessels, rather than because of actual enhanced perfusion.

Conclusions. 1. The increase in the vascular cross sectional area in the early stages of scar formation is attributable to the expansion of their lumen vessels. In the ripened rumen, the number of vessels is 3 times less than that in intact skin. 2. Hyperemia of the hypertrophic scar is caused by a substantial widening of the vessels of the scar tissue, and not by an increase in their number. 3. The use of a hypertrophic scar for the creation of rotational and other flaps is associated with a high risk of trophic complications.

Keywords: rumen vessels, blood circulation in the scars, trophic scar tissue, morphological examination of the scars.

Актуальность

Состояние микроциркуляторного русла в рубцовой ткани имеет большое значение для выбора тактики консервативного и хирургического лечения. Именно сосудистые изменения наиболее ярко отражаются на клинической картине. Несмотря на это, литературные данные, посвященные изучению сосудистых особенностей рубцовой ткани, немногочисленны.

R.E. Page et al. (1983) изучали микроциркуляцию в послеожоговых гипертрофических рубцах и кожных аутотрансплантатах на различных стадиях зрелости с использованием капиллярной микроскопии. Авторы обнаружили, что симпатическая иннервация крупных сосудов под рубцовыми тканями и внутри присутствует только в полностью зрелых рубцах, что позволило им предположить связь между процессами реиннервации рубцов и их созревания [1].

В 2010 г. при помощи контактной оптической зондовой видеокапилляроскопии группой авторов было проведено изучение *in vivo* различий между микроциркуляторными характеристиками послеожогового рубца и здоровой кожи верхних конечностей. В исследование были включены пятнадцать зон рубцов и двенадцать здоровых участков кожи у двенадцати пациентов. Оценивались плотность, длина и диаметр капилляров, а также картина распределения капилляров (точечный, ретикулярный, направленный) и наличие микрогеморрагий и неоангиогенеза. В результате было обнаружено, что диаметр и длина капилляр-

ной петли, плотность распределения капилляров и уровень неоангиогенеза значительно увеличены в послеожоговых рубцах по сравнению с контролем. Кроме того, исследование выявило значительные различия между диаметром капилляров и уровнем неоангиогенеза в активно растущих гипертрофических рубцах и в созревшей рубцовой ткани и позволило авторам предположить, что оценка состояния микрососудистого русла в рубцах может иметь большое значение для оценки и прогнозирования исходов ожоговой травмы [2].

Целый ряд исследователей использовал для изучения особенностей кровообращения в рубцовой ткани лазерную доплеровскую флоуметрию.

В 1986 г. G. Hosoda et al. предположили, что у пациентов с гипертрофическими рубцами повышается микроциркуляторная перфузия в области рубцевания. С помощью лазерной доплеровской флоуметрии авторами было проведено изучение микроциркуляторного кровотока у пациентов с гипертрофическими и нормотрофическими послеожоговыми рубцами. Исследование выполнялось с трехнедельными интервалами и показало более высокие значения кожного кровотока у пациентов с гипертрофическими рубцами, что позволило авторам предположить связь между увеличением микроциркуляторного кровотока и образованием гипертрофического рубца. Авторы также высказали предположение, что раннее увеличение микроциркуляторного кровотока может служить ранним индикатором возникновения гипертрофированных рубцов [3].

В 1989 г. группой китайских исследователей была выполнена оценка микроциркуляции в послеожоговых гипертрофических рубцах у 50 пациентов с использованием лазерного доплеровского расходомера. Средний период наблюдения за пациентами составил 20 месяцев. Изучали микроциркуляторный ответ в рубцах на вазодилатационный (тепловой) стимул. В результате были продемонстрированы значительные различия ($p < 0,0001$) между гипертрофическими рубцами различной клинической степени зрелости по сравнению с нормальной кожей. Исследование показало, что лазерная доплеровская флоуметрия может быть полезной для клинической оценки зрелости рубца [4].

По мнению Н.Р. Ehrlich et al. (1992), яркая гиперемия рубцовой ткани в ранние сроки ее формирования указывает на связь между созреванием рубца и сосудистыми изменениями и свидетельствует о локальном усилении микроциркуляции. Для измерения изменений кровотока в рубцах авторы также использовали лазерный доплеровский монитор кровотока. Исследование рубцов у пациентов с недавно зажившими раневыми поверхностями показало средний уровень кровотока 365 ± 325 мВ ($n = 131$). Значения колебались в диапазоне от 98 до 1450 мВ, что было в 18 раз больше среднего показателя в интактной коже, где были зафиксированы значения 43 ± 13 мВ ($n = 212$). Дальнейшая оценка кровотока через 16–18 недель выявила снижение значений до 32 ± 21 мВ ($n = 7$) на месте заживших ран, где развивался нормотрофический рубец, и значения в диапазоне 148 ± 78 мВ ($n = 59$) на участках с клиническими признаками гипертрофии рубцовой ткани. Это значение было в три раза больше, чем в интактной коже, и в четыре раза больше, чем в нормотрофическом рубце. Уровень кровотока в гипертрофических рубцах оставался повышенным (102 ± 34 мВ ($n = 10$)) и через 38–50 недель [5].

В 2003 г. группой исследователей был применен метод лазерной доплеровской перфузионной визуализации (LDI) для измерения перфузии в нормальной и послеожоговой рубцовой ткани. Использовались одноволновое (635 нм), ступенчатое сканирование LDI и двойная длина волны (633 и 780 нм), непрерывное сканирование LDI. Измерения выполнялись у 20 пациентов с гипертрофическими послеожоговыми рубцами (время с момента травмы — от 1 месяца до 8 лет), клиническую оценку рубцов проводили с использованием модифицированной Ванкуверской шкалы. Измерялась перфузия каждой зоны рубца и интактной кожи симметричной контралатеральной области. Во всех случаях сравнения наблюдалась значительная положительная корреляция между показателями перфузии и выраженностью клинической картины [6].

Отмечая важность диагностики состояния микроциркуляции в рубцах для прогнозирования их дальнейшего развития, M.S. Fourman et al. (2015) протестировали прогностические возможности лазерной доплерографии (LDI) и ангиографии с индоцианиновым зеленым красителем (ICG) в развитии ожоговых рубцов через 28 дней после травмы, используя ранее апробированную модель нанесения ожога свиньям, предполагающего образование вертикального рубца. После нанесения ожога животным авторы проводили линейную регрессию, сопоставляя результаты перфузии с сокращением раны на 28-й день после травмы. ICG-ангиография показала пиковую линейную корреляцию ($r(2) 0,63$ (95 % ДИ от 34 до 92) через 48 ч после ожога, что существенно отличалось от линейной регрессии LDI ($p < 0,05$), которая измерялась при $r(2) 0,20$ (95 % ДИ от 0,02 до 0,39). Линейная регрессия ангиографии с ICG превосходила LDI во все временные точки. В выводах авторы высказали мнение, что ICG-ангиография может иметь значительный потенциал в долгосрочном прогнозировании исходов ожоговой травмы [7].

Для оценки перфузии в покровных тканях также использовалась лазерная спекл-система перфузионной визуализации (LSPI) — это новый, неинвазивный метод быстрого и воспроизводимого измерения перфузии тканей. Высокое разрешение и частота кадров LSPI делают метод более информативным по сравнению с традиционными методами лазерной доплеровской визуализации и позволяют выявить временные изменения кровотока в процессе заживления кожных ран. С. J. Stewart et al. (2006) провели экспериментальное исследование, в котором измерили перфузию в коже после нанесения ран свиньям. Каждую неделю после травмы раны измерялись и фотографировались, а нормированные значения кровотока определялись с использованием системы LSPI. Значения перфузии ткани становились доступными для измерения после полной эпителизации и удаления струпа на 21-й день. В этот момент кровотока в ране был значительно повышен по сравнению с окружающей, интактной кожей. В дальнейшем в области зажившей раны кровотока постоянно снижался и приближался к нормальным значениям на 35-й день после травмы [8].

В 2016 г. группа авторов Q. Liu et al. использовала метод лазерной точечной контрастной визуализации для изучения кровотока в келоидах и прилегающей коже. Исследованию подвергся 61 келоидный рубец у 21 пациента. Метод показал значительно более высокую перфузию в ткани келоидов и прилегающей коже по сравнению с периферическими участками ($p < 0,05$). Средние

значения (доверительные интервалы 95 %) были следующие: $K/N = 2,41$ (2,28–2,54) и $A/N = 1,33$ (1,28–1,37). Часто наблюдалась гетерогенная карта перфузии. Средняя перфузия в келоидах и прилегающей коже в области грудной клетки была значительно выше, чем на спине ($p < 0,05$). Не было статистически значимой разницы в K/N на разных участках ($p > 0,05$) [9].

Для определения трофического статуса рубцовой ткани также использовались биохимические и иммуногистохимические методы.

Группа исследователей K. Ueda et al. (2004) изучала биоптаты рубцовой ткани с использованием морфометрии и биохимических тестов. Производился подсчет сосудов в келоидах, гипертрофических и атрофических рубцах в определенной области, измерялась площадь поперечного сечения их внутренних просветов и концентрация лактата в ткани. Среднее количество сосудов, как и средняя площадь поперечного сосудистого сечения, было наименьшим в келоидах. Содержание лактата в келоидах составляло 39,4 (13,5) ммоль/г белка, в гипертрофических красных рубцах — 23,8 (7,5), в розовых рубцах — 23,8 (7,6) и в белых рубцах — 13,3 (7,3). Кроме того, было выявлено, что содержание аденозинтрифосфата (АТФ) в келоидах остается высоким в течение длительного времени. Полученные результаты показывают, что на фоне пониженной перфузии и выраженной гипоксии АТФ в келоидах может образовываться путем анаэробного гликолиза [10].

Несомненно, ангиогенез играет существенную роль в регенерации тканей. I. Kumar et al. (2009) предприняли попытку изучить ангиогенез в рубцах после хирургических ран с использованием иммуногистохимических методик. Авторы определяли фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который стимулирует ангиогенез через рецепторные киназы VEGF-R1 и VEGF-R2 и корцепторы, нейропиплин Nr1 и Nr2, в биоптатах рубцовой ткани. Также выполнялось количественное определение плотности микрососудов (MVD) с помощью сетки Chalkley и проводилась корреляция между экспрессией факторов роста эндотелия VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2, Nr1 и Nr2, MVD и возрастом рубцов. Биоптаты рубцов забирались у пациентов в сроки от 3 дней до 2 лет после операции. Кроме того, во время операции были взяты биопсии нормального кожного покрова. Анализ результатов исследования показал, что суммарная MVD была значительно выше в рубцах, чем в контроле ($p = 0,011$), и была связана с возрастом рубца ($p = 0,007$). Экспрессия VEGF, VEGF-R2, Nr1 и Nr2 значительно увеличивалась во всех рубцах и коррелировала с MVD. Напротив, экспрессия VEGF-R1 рубца была уменьшена и кор-

релировала с увеличением VEGF и VEGF-R2. Результаты исследования указывают на значимую роль комплексов VEGF-рецепторов в раннем заживлении ран. Повышенная экспрессия VEGF и увеличение плотности микрососудов пролонгируются в рубцовой ткани и свидетельствуют о том, что структурное ремоделирование продолжается в течение по меньшей мере двух лет после операции [11].

Анализ литературных источников свидетельствует о более высокой информативности инвазивных методов исследования по сравнению с лазерными доплеровскими методиками. Несмотря на выявляемую с помощью лазерной доплеровской флуометрии усиление перфузии в келоидных и гипертрофических рубцах, изучение биоптатов рубцовой ткани указывает на выраженную ее гипоксию. Таким образом, дальнейшее изучение микрососудистых особенностей гипертрофических рубцов остается актуальной темой, которая дополнит и будет способствовать обобщению имеющихся научных данных.

Цель исследования: изучить и проанализировать морфологические особенности сосудистого русла рубцовой ткани, их влияние на клиническую картину.

Материал и методы

Нами было обследовано 54 ребенка с множественными послеожоговыми рубцовыми деформациями, которые нуждались в многоэтапном хирургическом лечении. Все пациенты и их представители дали согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследовании использовались клинический и гистологический методы. Клинический метод заключался в сборе жалоб, анамнестических данных и объективном клиническом обследовании.

Оценивались:

1) субъективные ощущения больного (чувствительность, боль, зуд);

2) объективные характеристики рубца: окраска, толщина и размеры рубца, наличие или отсутствие трофических изменений (шелушение, пузыри, эрозии, микротравмы).

Гистологическому исследованию подвергалась иссеченная в процессе операции рубцовая ткань. Гистологический метод включал оценку морфометрических параметров сосудистого русла. Количество биоптатов, полученных от одного пациента на разных стадиях формирования рубца, варьировало от 2 до 4.

Общая характеристика биопсийного материала представлена в таблице 1.

Общее количество биоптатов интактной кожи, изученных с помощью морфологических методов, — 42.

Биоптаты интактной кожи были представлены незначительными излишками полнослойных кожных аутотрансплантатов, использовавшихся в процессе реконструктивной операции.

Операционный материал, представленный фрагментами рубцовой-измененной и интактной кожи, непосредственно после иссечения помещался для первичной фиксации в 10 % раствор нейтрального формалина. Продолжительность первичной фиксации в среднем составляла 1,5–2 суток. Далее из наиболее измененных участков вырезались блоки площадью 1,5 × 0,4 см. Биоптаты подвергались проводке в изопропанол с помощью гистопроцессора карусельного типа Microm STP 120 (Carl Zeiss, Thermo Scientific, Germany).

Последующая заливка тканевых фрагментов в парафин осуществлялась с применением станции по заливке парафиновых блоков Microm EC350 (Carl Zeiss, Thermo Scientific, Germany). Из парафиновых блоков на санном микротоме Microm HM 430 (Carl Zeiss, Thermo Scientific, Germany) приготавливались парафиновые срезы толщиной 3,5–4,0 мкм. Затем гистологические срезы подвергались депарафинированию в ксилоле и окрашивались гематоксилином и эозином (ГЭ), по Ван-Гизон и пикро-Маллори трихром.

Микроскопическое исследование гистологических препаратов и их фотографирование производилось с помощью светового микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Germany). Морфометрические измерения осуществлялись в исследуемых тканях при помощи светового микроскопа Leitz (Wetzlar, Germany) с использованием объект-микрометра проходящего света ОМП (ЛОМО, Ленинград, цена одного деления шкалы 0,01 мм), окулярных морфометрических сеток с точками и сетки, разделенной на 256 малых квадратов. Морфометрическое исследование позволяло получать данные

Таблица 1

Общая характеристика биопсийного материала

Сроки после эпителизации	Количество биоптатов рубцовой ткани (морфологическое исследование)
до 6 месяцев	39
до 2 лет	69
2–5 лет	48
Всего	156

об изменениях сосудистого сечения, о количестве сосудов и клеток.

Для верификации в тканях коллагеновых волокон выполнялось иммуногистохимическое исследование с использованием специфических моноклональных антител (АТ) (Novocastra, Bond) к коллагену I и III типов.

Обработка полученных данных осуществлялась с помощью прикладных программ Excel, SPSS 17.0 и Statistica for Windows 6.0. Нормальность распределения выборки оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка. Все данные представлены в виде медианы с 25 и 75 % квартилями. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты исследования

При гистологическом исследовании рубцовой ткани нами были выявлены значительные различия в состоянии дермальной сосудистой сети рубцов на различных стадиях развития и по сравнению с интактной кожей.

В первые месяцы после травмы, когда синтез коллагена в сетчатом слое рубца протекает наиболее интенсивно, суммарная площадь поперечного сечения сосудов сосочкового слоя рубца достоверно превышает значения, характерные для интактной кожи, при уменьшении общего количества сосудов в рубцовой ткани (табл. 2).

Таблица 2

Динамика морфометрических параметров сосудистого русла рубца на разных сроках его формирования

Морфометрические параметры (в 1 мм ²)	Интактная кожа	Рубец		
		до 6 месяцев	до 2 лет	2–5 лет
Количество сосудов сосочкового слоя	120 (70; 140) <i>n</i> = 38	95 (60; 125) <i>n</i> = 28	90 (50; 130) <i>n</i> = 54	44 (30; 75) <i>n</i> = 34
Количество сосудов сетчатого слоя	235 (120; 320) <i>n</i> = 26	185 (110; 285) <i>n</i> = 30	155 (90; 230) <i>n</i> = 58	60 (40; 130) <i>n</i> = 38
Суммарная площадь сосудов сосочкового слоя, %	8,50 (4,5; 11,0) <i>n</i> = 38	13,10 ^{*1,2} (11,5; 16,5) <i>n</i> = 28	6,20 (3,5; 9,5) <i>n</i> = 54	2,96 (2,3; 7,5) <i>n</i> = 34
Суммарная площадь сосудов сетчатого слоя, %	14,10 (8,5; 19,5) <i>n</i> = 26	11,40 (8,5; 15,8) <i>n</i> = 30	6,90 (5,5; 11,5) <i>n</i> = 58	5,36 (4,8; 8,9) <i>n</i> = 38

* $p < 0,05$ в отличие от нормы; ¹ $p < 0,05$ в сроки от 6 месяцев до 2 лет; ² $p < 0,05$ в сроки от 2 до 5 лет.

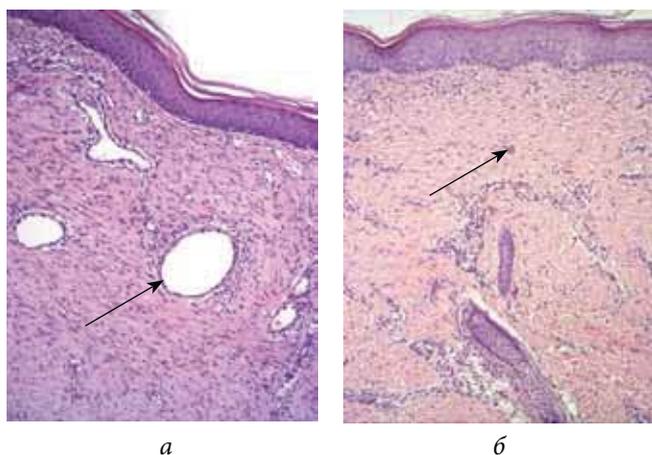


Рис. 1. Паретически расширенные тонкостенные сосуды разного диаметра в рубцово-измененной дерме (4-й месяц после эпителизации) (а). Сосуды обычного строения в дерме интактной кожи (б). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Данные гистологического исследования также свидетельствуют о том, что увеличение площади сосудистого сечения в ранние сроки формирования рубца происходит не за счет увеличения количества сосудов, а за счет расширения их просвета (рис. 1).

Значительное увеличение просвета сосудов сопровождалось увеличением проницаемости сосудистой стенки, пропитыванием ткани плазменными белками и адсорбцией их неизменными волокнистыми структурами с последующей преципитацией. Этот механизм запускает процесс образования узлов в волокнистой соединительной ткани: пучки коллагеновых волокон теряют фибриллярность и сливаются в однородную плотную хрящеподобную массу, клеточные элементы сдавливаются и подвергаются атрофии (рис. 2а-г).

В ряде случаев признаки сосудистых нарушений выявляются уже через 4–5 недель после эпителизации, что свидетельствует об интенсивной стимуляции фибробластов и активном синтезе коллагена (рис. 3).

Раннее появление сосудистых нарушений в рубцовой ткани является неблагоприятным прогностическим признаком, так как запускает процесс образования узловых структур и повышает резистентность рубца к терапии коллагеназами, так как узлы практически не содержат коллагеновых структур.

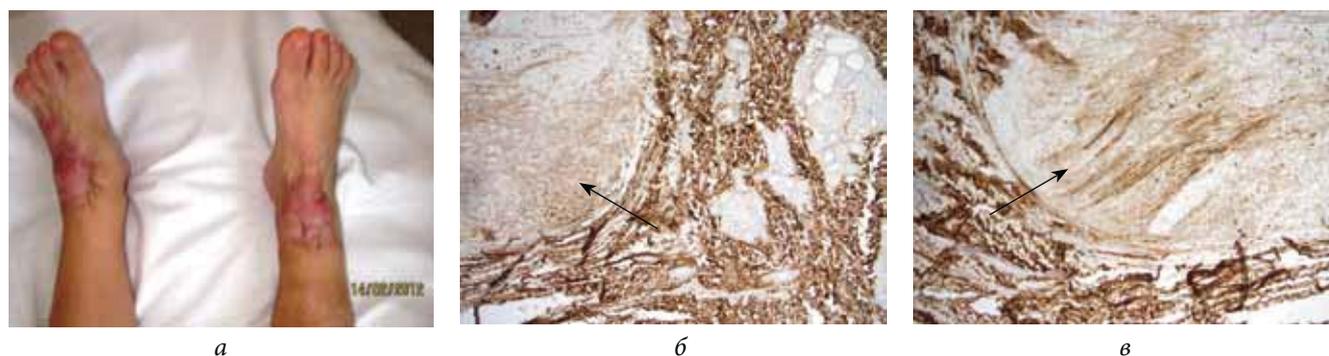


Рис. 2а. Гипертрофические рубцы в области голеностопных суставов: 1 год после эпителизации ран. **Рис. 2б, в.** Узел в рубцовой ткани (1 год после эпителизации раны): гиалинизированная бессосудистая зона, окруженная пучками коллагеновых волокон. Интенсивная экспрессия в коллагеновых волокнах вокруг узла (б). ИГХ с антителами к коллагену типа III, $\times 200$ (в).

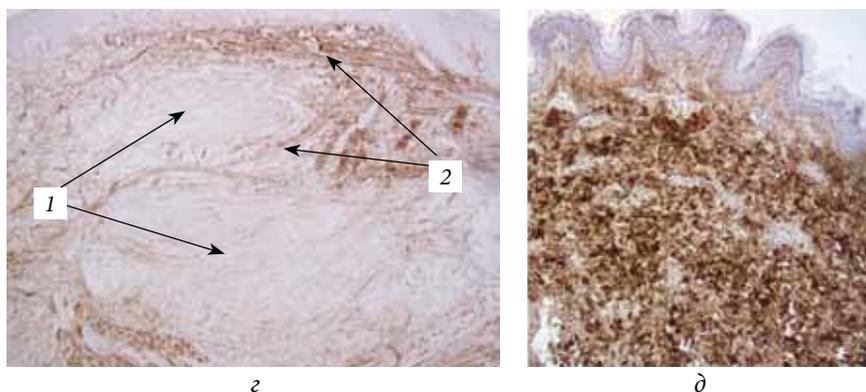


Рис. 2г, д. Узлы в соединительнотканном слое рубца (2 года после эпителизации ран): экспрессия антигенов коллагена отсутствует (1). Вокруг узлов прослойки коллагеновых волокон: неравномерное светло-коричневое окрашивание (2). ИГХ с антителами к коллагену типа III, $\times 200$ (г). Интактная кожа: равномерное коричневое окрашивание коллагеновых волокон. ИГХ с антителами к коллагену типа I, $\times 200$ (д)



Рис. 3. Пациентка А., 9 лет (и/б № 12/1243). Донорский участок после срезания толстого расщепленного ауто трансплантата. Четыре недели после эпителизации: уплотнение и утолщение рубцовой ткани, образование эпидермальных пузырей и эрозий



Рис. 4. Пациентка К., 11 лет (и/б №14/1012). Послеожоговые рубцы бедра, 4 месяца после эпителизации. Выраженный цианоз



a



б

Рис. 5. Пациент Б., 3 года (и/б № 11/2045). Рубец через 5 месяцев после эпителизации: отек, цианоз (*a*). Выраженное расширение тонкостенных сосудов рубцово-измененной дермы (*стрелки*). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ (*б*)

Клиническая картина в первые 3–6 месяцев после эпителизации указывает на нарушение венозного оттока в формирующемся гипертрофическом рубце, что проявляется цианозом и отечностью (рис. 4, 5).

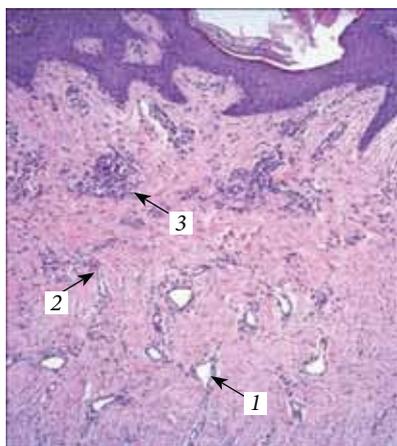
В дальнейшем, начиная с 5–6 месяцев после эпителизации, часто выявлялись мозаично расположенные участки расширенных сосудов и сосудов, сдавленных пучками коллагеновых волокон (рис. 6).

Клиническая картина на данном этапе представлена уменьшением отека, нарастанием неровности рельефа рубцовой поверхности, пестрой окраской, в которой бледные участки чередуются с ярко-розовыми. Нарастающий объем коллагеновых волокон, по-видимому, приводит к сдавлению артериол, в результате чего на первый план выходят признаки трофических нарушений в виде гиперкератоза и трещин (рис. 7, 8).

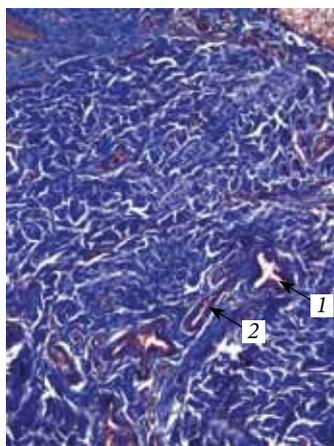
Клинические проявления снижения артериального кровообращения наиболее часто выходят на первый план, начиная с 7–8-го месяца после эпителизации, в виде мозаичной окраски рубца с более бледными и яркими участками, неравномерного рельефа, шелушения рубца, появления рецидивирующих эрозий в функционально-активных зонах (рис. 8).

В период с 12 месяцев до 2–3 лет после травмы количество сосудов, сдавленных рубцовой тканью, увеличивалось, часто выявлялись сосуды, практически не содержащие форменных элементов крови (рис. 9).

Клинически такой рубец приближается по цвету к интактной коже, однако сохраняет неровность поверхности и повышенную плотность (рис. 10). Симптомы в виде зуда и жжения проходят.



a



б

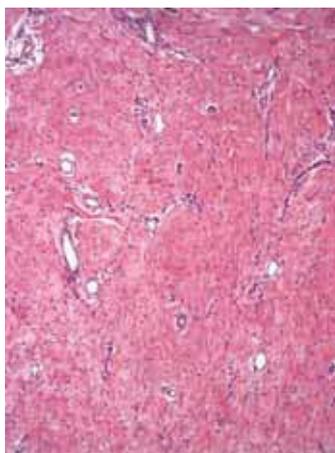
Рис. 6. Рубец через 5 месяцев после эпителизации раны. Рубцовая ткань с расширенными сосудами (1) и щелевидными сосудами, сдавленными коллагеновыми волокнами (2), очаговая лимфоцитарная инфильтрация (3). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ (*a*). Окраска Пикро-Маллори трихром, $\times 200$ (*б*)



Рис. 7. Пациент К., 9 лет (и/б № 09/1104). Рубец области коленного сустава, 8 месяцев после эпителизации



a



б

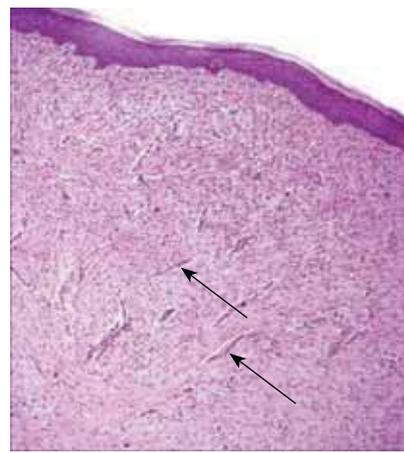


Рис. 9. Рубец. Сосуды дермы со щелевидными просветами, сдавленные компактно расположенными волокнами соединительнотканными. 12 месяцев после эпителизации раны. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Рис. 8. Пациент Б., 3 года (и/б № 11/2045). Рубец на стадии сосудистой перестройки (фаза артериальных нарушений): шелушение, бугристый рельеф (а). Уменьшение просвета сосудов дермы вследствие их сдавления пучками коллагеновых волокон. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ (б)



Рис. 10. Пациент Г., 7 лет (и/б № 12/0134). Зрелые гипертрофические рубцы спины, плеч. Три года после эпителизации



a



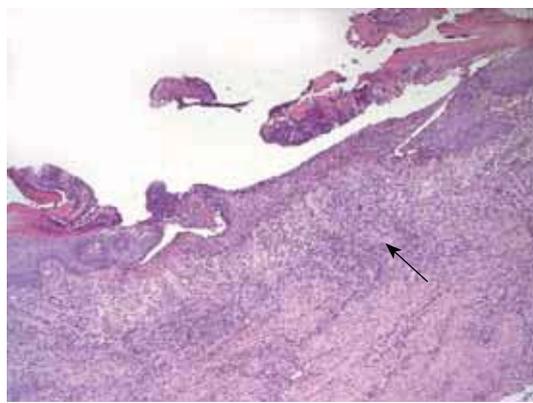
б

Рис. 11а. Пациент С., 8 лет (и/б № 11/3899). Послеожоговые рубцы через 11 месяцев после восстановления кожного покрова — эрозия рубцовой ткани в области локтевого сустава с краевой эпителизацией

Рис. 11б. Гистологический препарат: эпителизировавшаяся эпидермальная эрозия гипертрофического рубца: воспалительные разрастания эпителия (1), выраженная диффузная лимфоцитарная инфильтрация сосочкового слоя (2). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$



a



б

Рис. 12а. Пациент Г. (и/б № 09/4532). Хронические рецидивирующие язвы рубцовой ткани в подколенной области. Два года после восстановления кожного покрова

Рис. 12б. Гистологический препарат: нарушение целостности эпидермиса и сосочкового слоя рубца. Выявлена диффузная лимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$



Рис. 13. Пациент Г. (и/б № 09/4532). Макроскопическая картина нарушения венозного оттока в ротационном кожно-фасциальном лоскуте, включающем рубцово-измененную кожу подколенной области. 4-е сутки после операции: отек, цианоз

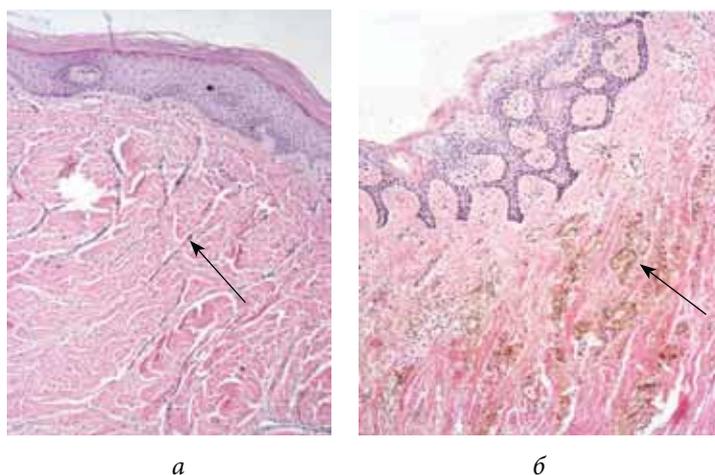


Рис. 14. Щелевидные сосуды в рубцово-измененной дерме, сдавленные коллагеновыми волокнами, — до операции (а). Расширение просветов сосудов рубцово-измененной дермы с периваскулярными микрокровоизлияниями — на 4-е сутки после операции (б). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Однако кровообращение в рубце необратимо снижено в результате облитерации сдавленных коллагеном сосудов, и при локализации рубца в функционально активной зоне повышенная потребность в кислороде и гипоксия зачастую приводят к появлению признаков локальной декомпенсации кровообращения. Функциональная нагрузка активизирует артериальный приток, в том числе и к покровным тканям, вызывая, таким образом, переполнение венул и провоцируя нарушение венозного оттока. Переполнение вен и повышение их проницаемости приводят к образованию пузырей и эрозий, характерными особенностями которых являются вялая эпителизация и частое рецидивирование. В дальнейшем эрозия может трансформироваться в рецидивирующую трофическую язву (рис. 11).

Нарушение целостности эпидермиса вызывает дополнительную активизацию клеток воспаления, которые, как известно, оказывают стимулирующее воздействие на фибробласты посредством фиброгенных цитокинов и, как следствие, усугубляют фиброзные изменения (рис. 12).

Данный самоподдерживающийся процесс может на годы затягивать переход рубца в следующую стадию формирования и приводить к быстрому развитию тяжелых контрактур.

Анализ клинической и гистологической картины свидетельствует о значительном ухудшении условий кровообращения в рубцовой ткани вследствие сдавления дермальной сосудистой сети. Данное обстоятельство необходимо учитывать при выполнении реконструктивных операций с использованием рубцово-измененных тканей. Как показывает клиническая практика, интраоперационное нарушение связей между дермальным

сосудистым сплетением и глубже лежащими сосудами нередко приводит к гибели $1/2$ лоскута или в лучшем случае вершин перемещенных лоскутов, даже при включении в их состав интактной фасции (рис. 13).

На рисунке 14 представлены морфологические изменения до и после хирургического вмешательства. До операции в рубцово-измененной дерме выявлялись сдавленные соединительнотканными волокнами дермальные сосуды, идущие из глубоких слоев кожи к ее поверхности, имеющие вид длинных «тяжей» с хорошо различимой эндотелиальной выстилкой (рис. 14, а). На 4-е сутки после операции в биоптатах четко определялась сеть расширенных полнокровных сосудов с мелкоочаговыми кровоизлияниями (рис. 14, б).

В дальнейшем развился некроз рубцово-измененного ротационного лоскута (рис. 15).



Рис. 15. Некроз перемещенного кожно-жирового лоскута в подколенной области: формирование сухого струпа. 6-е сутки после операции

Несостоятельность сосудистой сети рубцово-измененной дермы, вызванная, по-видимому, частичным разрушением сети внутривидермальных сосудистых анастомозов вследствие избытка коллагена, увеличивает значение подкожных сосудов в сохранении жизнеспособности рубца. Полученная клиничко-морфологическая картина свидетельствует о необратимом изменении сосудистой архитектоники в рубцовой ткани и указывает на рискованность использования ее в пластических целях.

Обсуждение

Выполненный в динамике морфологический анализ свидетельствует о том, что в формирующемся гипертрофическом рубце условия кровообращения постепенно ухудшаются: избыточный интенсивный синтез коллагена приводит к необратимому изменению сосудистой архитектоники и уменьшению количества сосудов и площади суммарного сосудистого просвета за счет их постепенного сдавления и облитерации. Усиление перфузии, регистрируемое с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, может быть связано со значительным расширением сосудов рубца, трофика которого на самом деле ухудшается [1, 2, 4, 5, 7, 8]. Об ухудшении трофики в рубцовой ткани свидетельствует не только значительное увеличение содержания в ней лактата, но и послеоперационные осложнения [11].

Выводы

1. Увеличение суммарной площади сечения сосудистого русла в ранние сроки формирования рубца происходит не за счет увеличения количества сосудов, а за счет расширения их просвета. По мере созревания рубца количество сосудов в рубцовой ткани и суммарная площадь их просвета уменьшаются. В созревшем рубце количество сосудов уменьшено более чем в 3 раза по сравнению с интактной кожей.

2. Гиперемия гипертрофического рубца обусловлена резким расширением сосудов рубцовой ткани, а не увеличением количества сосудов и не усилением перфузии.

3. Рекомендуется избегать использования гипертрофической рубцовой ткани в пластических целях в виде мобилизованных кожных, кожно-жировых и кожно-фасциальных лоскутов, так как это связано с высоким риском развития трофических осложнений, вызванных сниженным трофическим статусом рубцово-измененных тканей.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа проведена на базе и при поддержке ФГБУ «НИДООИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Page RE, Robertson GA, Pettigrew NM. Microcirculation in hypertrophic burn scars. *Burns Incl Therm Inj.* 1983;Sep;10(1):64-70. doi: 10.1016/0305-4179(83)90130-4.
2. Gangemi EN, Carnino R, Stella M. Videocapillaroscopy in postburn scars: *in vivo* analysis of the microcirculation. *Burns.* 2010Sep;36(6):799-805. doi: 10.1016/j.burns.2010.02.002.
3. Hosoda G, Holloway GA, Heimbach DM. Laser Doppler flowmetry for the early detection of hypertrophic burn scars. *J Burn Care Rehabil.* 1986Nov-Dec;7(6):496-7. doi: 10.1097/00004630-198611000-00010.
4. Leung KS, Sher A, Clark JA, et al. Microcirculation in hypertrophic scars after burn injury. *J Burn Care Rehabil.* 1989Sep-Oct;10(5):436-44. doi: 10.1097/00004630-198909000-00013.
5. Ehrlich HP, Kelley SF. Hypertrophic scar: an interruption in the remodeling of repair a laser Doppler blood flow study. *Plast Reconstr Surg.* 1992Dec;90(6):993-8. doi: 10.1097/00006534-199212000-00009.
6. Bray R, Forrester K, Leonard C, et al. Laser Doppler imaging of burn scars: a comparison of wavelength and scanning methods. *Burns.* 2003May;29(3):199-206. doi: 10.1016/s0305-4179(02)00307-8.
7. Fourman MS, McKenna P, Phillips BT, et al. ICG angiography predicts burn scarring within 48 h of injury in a porcine vertical progression burn model. *Burns.* 2015Aug;41(5):1043-8. doi: 10.1016/j.burns.2014.11.001.
8. Stewart CJ, Gallant-Behm CL, Forrester K, et al. Kinetics of blood flow during healing of excisional full-thickness skin wounds in pigs as monitored by laser speckle perfusion imaging. *Skin Res Technol.* 2006Nov;12(4):247-53. doi: 10.1111/j.0909-752x.2006.00157.x.
9. Liu Q, Wang X, Jia Y, et al. Increased blood flow in keloids and adjacent skin revealed by laser speckle contrast imaging. *Lasers Surg Med.* 2016Apr;48(4):360-4. doi: 10.1002/lsm.22470.
10. Ueda K, Yasuda Y, Furuya E, Oba S. Inadequate blood supply persists in keloids. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2004;38(5):267-71. doi: 10.1080/02844310410029552.
11. Kumar I, Staton CA, Cross SS, et al. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and its receptors in human surgical wounds. *Br J Surg.* 2009Dec;96(12):1484-91. doi: 10.1002/bjs.6778.

Сведения об авторах

Ольга Васильевна Филиппова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник. ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. E-mail: OlgaFil@mail.ru.

Иван Николаевич Красногорский — канд. мед. наук, старший научный сотрудник-гистолог научно-морфологической лаборатории ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. E-mail: krasnogorsky@yandex.ru.

Константин Александрович Афоничев — д-р мед. наук, руководитель отделения последствий травмы и ревматоидного артрита. ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. E-mail: afonichev@list.ru.

Ростислав Вадимович Вашетко — д-р мед. наук, руководитель отделения патологической анатомии, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Olga V. Filippova — MD, PhD, professor, leading researcher of the department of trauma effects and rheumatoid arthritis. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: OlgaFil@mail.ru.

Ivan N. Krasnogorskiy — MD, PhD, senior research associate histologist of the scientific and morphological laboratory. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: krasnogorsky@yandex.ru.

Konstantin A. Afonichev — MD, PhD, professor, head of the department of trauma effects and rheumatoid arthritis. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: afonichev@list.ru.

Rostislav V. Vashetko — MD, PhD, professor, head of Department of Pathological Anatomy. Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.