

РОЛЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РУБЦЕОБРАЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ

© Алина Николаевна Григорова, Ольга Владимировна Владимирова,
Сергей Викторович Минаев, Алла Григорьевна Сирак, Марина Александровна Долгашова,
Ольга Викторовна Любанская, Оксана Гасамутдиновна Магомедова

Ставропольский государственный медицинский университет. 355000, Ставрополь, Мира ул., 310

Контактная информация: Григорова Алина Николаевна — ассистент кафедры гистологии.
E-mail: alina.mashchenko@mail.ru

РЕЗЮМЕ: **Цель.** Провести анализ соединительнотканых структур и их взаимодействие, в патогенезе патологического рубцеобразования у детей. **Материалы и методы.** В период с 2016 по 2019 гг., под нашим наблюдением находилось 23 ребенка. Средний возраст $8 \pm 0,7$ лет. Рубцы образовались впоследствии бытовых травм, операций, ожогов. Среднее время существования рубцов $1,7 \pm 0,9$ года, от момента травмы до иссечения. Интраоперационно были отобраны 72 биоптата рубцов, из них распределение рубцовой ткани следующее: гипертрофические — 54 (75%), келоидные — 38 (52,8%), атрофические рубцы — 16 (22,2%). Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону фукселином по Унна. ИГХ-исследование осуществляли по стандартному протоколу с использованием моноклональных кроличьих антител к Коллагену I, III и IV типу (Diagnostic BioSystems, Германия). ИГХ-исследование выполнено на иммуногистостейнере Leica Bond MAX с применением системы детекции Bond Polymer Refine Detection. В дальнейшем с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия). **Результаты.** При гипертрофическом рубце: гиперплазированные фибробласты, выраженная грануляционная ткань с сформированными фиброзными участками. При ИГХ реакция наблюдается выраженная экспрессия коллагена IV типа. В наблюдение клеточных структур выявлены многоядерные макрофаги, соединенные межклеточными контактами с фибробластами. При келоидных рубцах видны фиброзированные пучки коллагена и полиморфизм фибробластического состава. При ИГХ реакция наблюдается сниженная экспрессия коллагена IV типа, нежели чем I типа, которые является преобладающим типом волокон. В основе атрофического рубца лежит рыхлая соединительная ткань, основу которой составляет грануляционная ткань. Мало выражены коллагеновые, эластические и аргирофильные волокна, сниженная экспрессия коллагена I и III типа. Имеются сохраненные придатки кожи, в утолщенном эпидермисе. **Заключение.** Для повышения качества жизни пациентов требуется дальнейшее более глубокое изучение патогенетических механизмов развития рубцов, что позволит прогнозировать и оптимизировать адекватные методы коррекции рубцов кожи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рубец, патологический рубец, морфология рубца, дети

THE ROLE OF MORPHOFUNCTIONAL INTERACTIONS OF CELLULAR STRUCTURES OF CONNECTIVE TISSUE IN THE PATHOGENESIS OF PATHOLOGICAL SCARRING IN CHILDREN

© Alina N. Grigorova, Olga V. Vladimirova, Sergey V. Minaev, Alla G. Sirak,
Marina A. Dolgashova, Olga V. Lyubanskaya, Oksana G. Magomedova

Stavropol State Medical University. 355000, Stavropol, Mira St., 310

Contact information: Grigorova Alina Nikolaevna — assistant of the Department of Histology.

E-mail: alina.mashchenko@mail.ru

ABSTRACT: **Aim.** To analyse the connective tissue structures and their interaction in the pathogenesis of pathological scarring in children. **Materials and methods.** In the period from 2016 to 2019, under our supervision there were 23 children. The average age is 8 ± 0.7 years. Scars formed subsequently in domestic injuries, operations, burns. The average lifetime of scars is 1.7 ± 0.9 years, from the moment of injury to excision. Intraoperatively 72 biopsy samples of scars were selected, of which the distribution of scar tissue was as follows: hypertrophic — 54 (75%), keloid — 38 (52.8%), atrophic scars — 16 (22.2%). The micropreparations were stained with hematoxylin and eosin, picrofuchsin according to Van Gieson fuchselin according to Unna. The IHC study was carried out according to the standard protocol using monoclonal rabbit antibodies to Collagen I, III and IV type (Diagnostic BioSystems, Germany). The IHC study was carried out on a Leica Bond MAX immunohistostainer using the Bond Polymer Refine Detection detection system. Subsequently, using the Morphology 5.0 computer-based image analysis program (VideoTest, Russia). **Results.** With a hypertrophic scar: hyperplastic fibroblasts, pronounced granulation tissue with formed fibrous regions. When IHC reaction is expressed expression of type IV collagen. In the observation of cell structures, multinucleated macrophages connected by intercellular contacts with fibroblasts were revealed. With keloid scars, fibrosed bundles of collagen and fibroblastic polymorphism are visible. With IHC, a decreased expression of type IV collagen is observed than that of type I, which is the predominant type of fiber. Atrophic scar is based on loose connective tissue, the basis of which is granulation tissue. Collagen, elastic and argyrophilic fibers, reduced expression of type I and III collagen are not very pronounced. There are preserved skin appendages in the thickened epidermis. **Conclusion.** To improve the quality of life of patients, a further deeper study of the pathogenetic mechanisms of scar development is required, which will allow predicting and optimizing adequate methods for correcting skin scars.

KEY WORDS: scar, pathological scar, scar morphology, children

ВВЕДЕНИЕ

Рубец — плотное соединительнотканное образование, возникшее вследствие регенерации тканей после хирургического вмешательства, повреждения или воспаления [2]. Проблема образования рубцов остается актуальной не только для ведения больных с обширными ранами, ожогами и после операций, но и после пластической хирургии. Однажды появившись, рубцы остаются на всю жизнь, создавая заметные косметические и функциональные дефекты, нарушая социальную адаптацию человека после травм и операций, создавая постоянный психологический и физический дискомфорт [4, 7]. Особая значима проблема патологической образования рубцовой ткани в детской практике. К патологическим рубцам относятся следующие виды образований: гипертрофические рубцы, келоиды, атрофические и гипотрофические рубцы. Экспериментальные и клинические исследования, выполненные в течение последних 15 лет, существенно углубили понимание патогенетических механизмов рубце-

вания [1, 3]. Тем самым для практикующего врача важно знание механизмов образования патологической рубцовой ткани, для своевременного начала профилактики.

ЦЕЛЬ

Провести анализ соединительнотканых структур и их взаимодействие в патогенезе патологического рубцеобразования у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2016 по 2019 гг., под нашим наблюдением находилось 23 ребенка. Средний возраст $8 \pm 0,7$ лет. Данные пациенты поступали в отделение детской хирургии КДКБ г. Ставрополя, в целях пластических и реконструктивных операций по поводу деформирующих кожных рубцов, которые образовались впоследствии бытовых травм, операций, ожогов. Среднее время существования рубцов $1,7 \pm 0,9$ года, от момента травмы до иссечения. Иссечение рубцовой ткани проводилось интраоперационно в границах патологически измененных тканей. Интраоперационно были

отобраны 72 биоптата рубцов, из них распределение рубцовой ткани следующее: гипертрофические — 54 (75%), келоидные — 38 (52,8%), атрофические рубцы — 16 (22,2%).

Микропрепараты для гистологического исследования готовили по общепринятым методикам. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксин по Ван-Гизону для изучения коллагеновых волокон и фукселином по Унна для изучения эластических волокон. ИГХ-исследование осуществляли по стандартному протоколу с использованием моноклональных кроличьих антител к Коллагену I (COL1A1), коллагену IV, к коллагену III (Diagnostic BioSystems, Германия). ИГХ-исследование выполнено на иммуногистостейнере Leica Bond MAX с применением системы детекции Bond Polymer Refine Detection (peroxide block — 30 ml, post primary — 30 ml, polymer — 30 ml, DAB part 1 — 2,4 ml, DAB part B (x2) — 30 ml, hematoxylin — 30 ml). В дальнейшем с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия) оценивали площадь, занятую иммунопозитивными структурами, относили её к общей площади кадра и рассчитывали показатель относительной площади (в%), который выражал экспрессию исследуемых маркеров. Статистический анализ данных был выполнен при помощи стандартного пакета статистических программ SPSS 8.0 for Windows. Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента в случае нормального распределения и однородности дисперсий и его аналогу для непараметрических распределений — критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате нашего исследования было выявлено, что при гипертрофическом рубце наблюдаются разные виды гиперплазированных фибробластов. При этом наблюдается выраженная трансформация грануляционной ткани, с сформированной фиброзной или склерозированным участком дермы (48,1%). Эластические волокна не наблюдались. Продольно расположенные пучки коллагена без узлового расположения. При ИГХ реакция наблюдается выраженная экспрессия коллагена IV типа, нежели чем I и III типа. Выраженная периваскулярная инфильтрация. В наблю-

дение клеточных структур выявлены многоядерные макрофаги, соединенные межклеточными контактами с фибробластами. Возможно многоядерные макрофаги являются инициаторами к активации фибробластов и в дальнейшем коллагенообразованию. Встречались такие формы фибробластов как пролиферативные и активные формы.

При келоидных рубцах наблюдались узловые образования фиброзированных пучков коллагена и полиморфизмом фибробластического состава. Коллагеновые волокна расположены неправильно, более циркулярно. Встречались признаки гиалиноза (42%). Макрофагальный ряд скуден, но сохраняются межклеточные контакты с многоядерными макрофагами. При ИГХ реакция наблюдается сниженная экспрессия коллагена IV типа, нежели чем I типа, которые является преобладающим типом волокон. III тип волокон сконцентрирован возле атипичных крупных фибробластов.

В основе атрофического рубца лежит рыхлая соединительная ткань, основу которой составляет грануляционная ткань. В 4 (25%) случаях наблюдалось большое количество клеточных элементов, сосудов, что подтверждено, при ИГХ, экспрессией коллагена IV типа в стенках сосудов. Мало выражены коллагеновые, эластические и аргирофильные волокна, сниженная экспрессия коллагена I и III типа. Имеются сохраненные придатки кожи, в утолщённом эпидермисе. В 12(75%) случаях наблюдается уменьшение количества волокон межклеточного вещества, скудный клеточный состав, возможно на этом этапе происходит активация тканевых ферментов — металлопротеаз.

Различные исследования рубцовой ткани показали, что большинство рубцов (90–98%) образованы сочетанием нескольких видов рубцовой ткани в различных топических и объемных соотношениях [3,6,8]. Ряд зарубежных и российских авторов отводят основу патогенеза рубцовой ткани индивидуальные особенности организации рубцовой ткани [4,9,10]. При этом необходимо учитывать условия заживления и объем повреждения [11]. При этом отводится немаловажный факт воздействию клеточной популяции в формирующемся рубце.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения качества жизни пациентов требуется дальнейшее более глубокое изуче-

ние патогенетических механизмов развития рубцов, что позволит прогнозировать и оптимизировать адекватные методы коррекции рубцов кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахтямов С. Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнеформные дерматозы. М.: Медицина, 2010: 125.
2. Белоусов А. Е. Рубцы и их коррекция. СПб: Командор-SPB, 2005: 128 с.
3. Владимирова О.В., Лаврешин П.М., Минаев С.В., Владимиров В.И. Опыт применения противорубцового комбинированного средства с босвеллиевой и гиалуроновой кислотами и цепапином у пациентов с рубцами на ранних стадиях их развития. *Амбулаторная хирургия*. 2019;1–2:140–145. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-140-145>
4. 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.
5. Зорина А.И., Зорин В.Л., Черкасов В.Р. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов, физиологических функций, возможности терапевтического применения. *Косметика и медицина*. 2011;2:12–24.
6. Короткий Н.Г., Шафранов В.В., Таганов А.В., Борхунова Е.Н., Стенько А.Г. Применение клинко-морфологического алгоритма в лечении келоидных рубцов методом СВЧ-криодеструкции. *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2001;3:52–59.
7. Филиппова О.В., Красногорский И.В. Структурные изменения в рубцовой ткани у детей на различных этапах созревания рубца и на фоне коллагенолитической терапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013;1:1–7.
8. Alster, T.S., and E.L. Tanzi. 2003. Hypertrophic scars and keloids: etiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 4:235–43.
9. 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.
10. Eryilmaz T., Uygun S. Keloids: rare location and review of the literature. *Eur. J. Plast. Surg*. 2010;33(3): 210–223.
11. Gold M.H., McGuire M., Mustoe T.A., Pusic A., Sachdev M., Waibel J., Murcia C. International Advisory Panel on Scar Managements. Up-dated international clinical recommendations on scar management: part 2-algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol. Surg*. 2014;40(8):825–831.

REFERENCES

1. Ahtyamov S.N. Practical dermatocosmetology. Akne, rubcy postakne i akneformnye dermatozy. M.: Medicina, 2010: 125.
2. Belousov A.E. Scars and their correction. St. Petersburg: Komandor-SPB, 2005: 128 s.
3. Vladimirova O.V., Lavreshin P.M., Minayev S.V., Vladimirov V.I. The experience of application of antiscar combined agent with boswellic and hyaluronic acids and cepalin in patients with scars at early stages of their development. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2019;1–2:140–145. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-140-145>.
4. Guller A.E., Shekhter A.B. Clinical type and histological structure of skin scars as prognostic factors of treatment outcome. *Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery. Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy hirurgii*. M.:2007.:19–31.
5. Zorina A.I., Zorin V.L., Cherkasov V.R. Dermal fibroblasts: a variety of phenotypes, physiological functions, the possibility of therapeutic use. *Kosmetika i medicina*. 2011;2:12–24.
6. Korotkiy N.G., Shafranov V.V., Taganov A.V., Borhounova E.N., Stenko A.G. The use of the clinical and morphological algorithm in the treatment of keloid scars by microwave cryodestruction. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2001;3:52–59.
7. Filippova O.V., Krasnogorskiy I.V. Structural changes in scar tissue in children at various stages of scar maturation and against the background of collagenolytic therapy. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2013;1:1–7.
8. Alster, T.S., and E.L. Tanzi. 2003. Hypertrophic scars and keloids: etiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 4:235–43.
9. 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.
10. Eryilmaz T., Uygun S. Keloids: rare location and review of the literature. *Eur. J. Plast. Surg*. 2010;33(3): 210–223.
11. Gold M.H., McGuire M., Mustoe T.A., Pusic A., Sachdev M., Waibel J., Murcia C. International Advisory Panel on Scar Managements. Up-dated international clinical recommendations on scar management: part 2-algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol. Surg*. 2014;40(8):825–831.