

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ РУБЦОВОЙ ТКАНИ ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ

Соболев Д.В.¹, Кишеня М.С.¹, Висягин А.В.¹, Анчикова Е.В.²

¹Государственная образовательная организация высшего профессионального образования

«Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», РФ, ДНР, г.

Донецк, 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, surgeon2010@yandex.ru

²Общество с ограниченной ответственностью «МедВитро», РФ, 143401, Московская обл,

Красногорский р-н, Красногорск г, Подмосковный б-р, д. №11

Резюме. Заживление ран с участием процессов воспаления, пролиферации и ремоделирования требует динамического исследования клинико-патогенетических механизмов и факторов риска, участвующих в формировании рубцов, вызывающих структурно-функциональные и косметические негативные последствия. Целью работы явилось динамическое исследование формирования рубцовой ткани у пациентов с оперативными вмешательствами по поводу ранений и травматических повреждений. Из 196 человек (148 мужчин и 48 женщин) в возрасте от 18 до 56 лет после оперативного вмешательства были сформированы 2 группы пациентов: со сроком заживления менее 14 дней (I группа – 97 человек) и более 14 дней (II группа – 99 человек). Процесс формирования послеоперационных рубцов оценивали через 3, 6, 9 и 12 месяцев после заживления ран с помощью шкалы VSS. Через 12 месяцев патологические рубцы определяли у 72 человек (42 %), нормотрофические – у 100 человек (58 %): в I группе патологические рубцы выявлены у 8 человек (9,76 %), нормотрофические – у 89 человек (90,24 %); во II группе патологические рубцы выявляли у 64 пациентов (72,73 %), нормотрофические – у 24 пациентов (27,27 %), что характеризовало развитие гиперфиброзирования при более длительном воспалении более 14 суток в процессе заживления ран. У пациентов со сроками наблюдения 9 и 12 месяцев не установлено различий по VSS в I ($p=0,088$) II группе ($p=0,067$), что свидетельствовало о сходных признаках структуры рубцовой ткани и о ее формировании в течение 9 месяцев наблюдения. Интенсивность формирования рубцовой ткани отличалась более выраженным характером при длительном течении раневого процесса, имеющего признаки хронического воспаления.

Ключевые слова: патологические рубцы; боевая травма; раневой процесс; Ванкуверская шкала рубцов

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SCAR TISSUE FORMATION IN COMBAT TRAUMA

Sobolev D.V., Kishenya M.S., Visyagin A.V., Anchikova E.V.

¹*State educational organization of Higher professional education "Donetsk National Medical University named after M.Gorky"*

²*MedVitro Limited Liability Company*

Abstract. Wound healing involving the processes of inflammation, proliferation and remodeling requires a dynamic study of the clinical and pathogenetic mechanisms and risk factors involved in the formation of scars that cause structural, functional and cosmetic negative consequences. The aim of the work was a dynamic study of the formation of scar tissue in patients with surgical interventions for wounds and traumatic injuries. Out of 196 people (148 men and 48 women) aged 18 to 56 years, 2 groups of patients were formed after surgery: with a healing period of less than 14 days (group I – 97 people) and more than 14 days (group II – 99 people). The process of formation of postoperative scars was evaluated 3, 6, 9 and 12 months after wound healing using the VSS scale. After 12 months, pathological scars were detected in 72 people (42%), normotrophic – in 100 people (58%): in group I, pathological scars were detected in 8 people (9.76%), normotrophic – in 89 people (90.24%); in group II, pathological scars were detected in 64 patients (72.73%), normotrophic – in 24 patients (27.27%), which characterized the development of hyperfibrosis with prolonged inflammation for more than 14 days during wound healing. In patients with follow-up periods of 9 and 12 months, there were no differences in VSS in group I ($p=0.088$) II ($p=0.067$), which indicated similar signs of the structure of scar tissue and its formation during 9 months of follow-up. The intensity of scar tissue formation was more pronounced during the long course of the wound process, which has signs of chronic inflammation.

Keywords: pathological scars; combat injury; wound process; Vancouver scar scale

Введение. В статье рассмотрены результаты лечения раненых и пострадавших во время вооруженного конфликта на Донбассе за период с 2015 по 2021 гг. В условиях вооруженного конфликта (до начала СВО) подавляющее большинство раненых, как военнослужащих, так и гражданских, проходили лечение в учреждениях гражданского здравоохранения. В статье акцентировано внимание на формирование рубцов при боевой травме в отдаленном послеоперационном периоде.

Заживление раны представляет собой сложный динамический процесс, который происходит с участием воспалительно-мезенхимальных клеток, компонентов внеклеточного

матрикса и медиаторов. Заживление ран является важнейшей реакцией организма для поддержания гомеостатических функций в процессе адаптации при действии внешних факторов и, в том числе, патогенных организмов [1]. Процесс заживления протекает в три фазы: воспаление и миграция, пролиферация, ремоделирование и рубцевание [2].

Фаза воспаления является неотъемлемой частью процесса заживления ран, однако избыточное воспаление и его пролонгация на начальных стадиях этого процесса могут вызвать рубцевание, фиброз и задержку процесса заживления [3, 4, 5]. Патологическое рубцевание в виде гипертрофических и келоидных рубцов негативно отражается на социальной адаптации пациента в обществе и его качестве жизни.

Воспаление необходимо для предотвращения микробной инфекции и удаления клеточного детрита. На этом этапе происходит гиперэкспрессия провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкины, TNF- α , индуцибельная синтаза оксида азота и хемокины [6, 7, 8]. При хронической ране изменяется фаза воспаления, увеличивается количество нейтрофилов, высвобождаются металлопротеиназы, что вызывает избыток образования активных форм кислорода (пероксид-анион, гидроксил-ион и супероксид-анион) и ферментов протеолиза (протеазы и эластазы). Увеличение провоспалительных цитокины, связанное с чрезмерным увеличением макрофагов, ведет к снижению доступности факторов роста и разрушению компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин), что пролонгирует эту фазу, нарушает ангиогенез и реэпителизацию [9, 10, 11, 12, 13].

У 20-25% пациентов после оперативных вмешательств наблюдается гиперпролиферативный рост соединительной ткани в зоне поражения с формированием патологических рубцов, включающих гипертрофические и келоидные рубцы, которые приобретают неровную поверхность, вызывают контрактуры суставов и нарушение функции опорно-двигательного аппарата, дыхательной системы и являются существенным косметическим дефектом [5].

Развитие посттравматических рубцов неизбежно, несмотря на применение доступных методов лечения, которые только способствуют минимизировать образование рубцов. В связи с этим существует большая необходимость в разработке новых методов, основанных на оптимизации процедуры заживления ран, для уменьшения или предотвращения кожного фиброзирования. Это требует исследования патогенетических механизмов, ключевых регуляторов и факторов риска, участвующих в заживлении ран и формировании рубцовой ткани [14, 15, 16, 17].

Цель работы. Изучить клинико-патофизиологические аспекты формирования послеоперационных рубцовых изменений кожи при боевой травме.

Материал и методы

Для исследования динамики раневого процесса под наблюдением находились 196 человек (148 мужчин и 48 женщин) в возрасте от 18 до 56 лет после оперативного вмешательства по поводу ранений и травматических повреждений. В зависимости от длительности лечения ран были сформированы 2 группы пациентов: со сроком заживления менее 14 дней (I группа – 97 человек) и более 14 дней (II группа – 99 человек). Процесс формирования послеоперационных рубцов оценивали через 3, 6, 9 и 12 месяцев после выписки пациентов с помощью Ванкуверской шкалы оценки рубцов (Vancouver Scar Scale, VSS) [14]. С помощью VSS определяли размер, цвет, толщину, плотность, эластичность, пигментацию, структуру поверхности и васкуляризацию рубцов. За время наблюдения из исследования выбыли 26 пациентов в связи со сменой места жительства.

Для статистического анализа полученных данных использовали Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Характер распределения вариационных рядов отличался от нормального, использовали медианный тест (Me) с первым и третьим квартилем (Q1;Q3). Независимые выборки сравнивали с применением критериев Kruskal-Wallis (H) и Mann-Whitney (U).

Этика

Статья является фрагментом научно-исследовательской работы (НИР) кафедры комбустиологии и пластической хирургии ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный университет имени М.Горького» «Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения больных с термическими поражениями, ранами, хроническими эрозивно-язвенными поражениями кожи, разработка и оптимизация методики ранней хирургической реабилитации пострадавших», шифр УН 19.03.09. Протокол заседания комиссии по биоэтике № 34/5-1 от 29.05.2019. НИР отвечает принципам Хельсинской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997-2000 гг.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997), соответствующим положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983г.), правил Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных исследованиях и с другой целью [European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53p.] и полностью исключает

ограничение интересов пациента и нанесения вреда его здоровью и всем этическим требованиям.

Результаты и обсуждение

Через 3 месяца наблюдения медианные значения суммарного балла VSS в I группе составили 3(1;6) балла, во II группе – 4(4;7) балла, при сравнительном анализе имели статистические различия ($p<0,001$), установленные с помощью критерия Mann–Whitney (табл. 1). Значимые различия установлены для показателей пигментации ($p<0,001$), эластичности ($p=0,009$) и высоты/плотности ($p<0,001$), различия по степени васкуляризации не имели достоверности ($p=0,23$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей оценки состояния рубцов по Ванкуверской шкале

Период наблюдения, группы		Васкуляризация, балл	Пигментация, балл	Эластичность, балл	Высота/Плотность, балл	VSS, общий балл
3 мес	I	1(1;1)	0(0;1)	1(0;2)	1(0;1)	3(1;6)
	II	1(1;2)	1(1;1)*	1(1;2)*	1(1;2)*	4(4;7)*
6 мес	I	0(0;1)	1(0;1)	1(0;2)	1(0;2)	3(0;6)
	II	2(1;2)*	1(1;1)*	2(1;3)*	2(1;2)*	7(4;7,5)*
9 мес	I	2(1;2)	1(1;1)	2,5(2;3)	2(1;2)	7,5(5;8)
	II	2(1,75;3)*	1(1;2)*	3(3;4)*	2(1;2)*	8(6,75;11)*
12 мес	I	2(1,75;3)	1(1;1)	3(2;3)	2(1;3)	8(5,75;9) $p^{I9-II2}=0,088$
	II	2,5(2;3)	1(1;2)*	3(3;4)*	2(2;2)*	8,5(8;11)* $p^{II9-II12}=0,067$
I		H=127,96; $p<0,001$	H=24,12; $p<0,001$	H=102,17 $p<0,001$	H=63,55 $p<0,001$	H=84,04 $p<0,001$
II		H=42,72; $p<0,001$	H=1,96; $p=0,58$	H=146,24 $p<0,001$	H=23,53 $p<0,001$	H=65,42 $p<0,001$

Примечания: * – достоверность различий между I и II группами при $p<0,05$; H – критерий Kruskal-Wallis

Сравнительный анализ результатов 6-месячного наблюдения за формированием послеоперационных рубцов показал существенные различия с увеличением более чем в два раза между медианными значениями общего показателя VSS в I группе 3(0;6) и во II группе 7(4;7,5) баллов ($p<0,001$). При этом между характеристиками васкуляризации, пигментации, эластичности и высоты/плотности различия между группами достоверны ($p<0,001$).

За период 9-месячного наблюдения за формированием послеоперационных рубцов установлено прогрессирующее увеличение суммарного балла VSS в I группе с медианой 7,5(5;8) и во II группе – 8(6,75;11) и значимой разницей между группами ($p<0,001$). Достоверные различия установлены между показателями васкуляризации ($p=0,009$), пигментации ($p=0,034$), эластичности ($p<0,001$) и высоты/плотности ($p=0,033$).

Наблюдение за рубцами в течение 12 месяцев показало, что между группами различия имели признаки достоверности для суммарного показателя VSS ($p=0,001$) в I группе с медианой 8(5,75;12) балла и во II группе – 8,5(8;11) балла. Значимая разница между группами установлена для показателей пигментации ($p=0,002$), эластичности ($p<0,001$) и высоты/плотности ($p=0,032$).

Сравнительным анализом медианных значений общего показателя VSS у пациентов со сроками наблюдения 9 и 12 месяцев показано, что достоверных различий не установлено как в I ($p=0,088$) так и во II группе ($p=0,067$), что свидетельствовало о сходных признаках структуры рубцовой ткани и о завершении ее формирования в течение 9 месяцев после выписки на амбулаторное лечение.

При анализе зависимости показателей шкалы VSS от периода наблюдения с помощью критерия Kruskal-Wallis установлено, что интенсивность окраски рубцов от розового до багрового цвета достоверно увеличивалась с преимущественными различиями во II группе ($p<0,001$). Степень пигментации в I группе имела значимые различия в распределении от нормального рубца до состояния гиперпигментации ($p<0,001$), во II группе распределение не имело признаков достоверности из-за преобладающего большинства выраженных изменений ($p=0,58$). Нарушение эластичности достоверно прогрессировало в обеих группах ($p<0,001$), для II группы характерным являлось увеличение плотных, твердых рубцов и контрактур. Изменение высоты/толщины рубцов также было достоверно связано с увеличением срока их формирования в обеих группах ($p<0,001$), однако, если в I группе высота рубца не превышала 2 мм, то во II группе достигала 5 мм и более. Установлено достоверное увеличение значений общего балла VSS, связанное с длительностью образования рубца в обеих группах ($p<0,001$).

Наблюдение за формированием рубцовой ткани в течение 12 месяцев позволило диагностировать патологические рубцы у 72 человек (42 %), нормотрофические рубцы у 100 человек (58 %). В I группе патологические рубцы формировались у 8 человек (9,76 %), нормотрофические – у 89 человек (90,24 %). Во II группе патологические рубцы выявляли у 64 пациентов (72,73 %), нормотрофические – у 24 пациентов (27,27 %), что свидетельствовало о развитии гиперфиброзирования послеоперационных рубцов при более длительном воспалении более 14 суток в процессе заживления ран.

Выводы

Исследование динамики формирования посттравматической рубцовой ткани с применением шкалы VSS в течение 12 месяцев наблюдения показало количественное преобладание развития патологических рубцов у пациентов с более длительным течением раневого процесса в послеоперационном периоде, имеющим признаки хронического воспаления, в сравнении с группой лиц со сроками заживлением ран менее 14 суток.

Литература

1. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. Eur Surg Res. 2012;49(1):35-43. doi: 10.1159/000339613.
2. Song G, Nguyen DT, Pietramaggiore G, Scherer S, Chen B, Zhan Q, Ogawa R, Yannas IV, Wagers AJ, Orgill DP, Murphy GF. Use of the parabiotic model in studies of cutaneous wound healing to define the participation of circulating cells. Wound Repair Regen. 2010 Jul-Aug;18(4):426-32. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00595.x.
3. Karppinen, S.M.; Heljasvaara, R.; Gullberg, D.; Tasanen, K.; Pihlajaniemi, T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. F1000Research 2019, 8, F1000 Faculty Rev-787.
4. Singer, A.J. Healing Mechanisms in Cutaneous Wounds: Tipping the Balance. Tissue Eng. Part B Rev. 2022, 28, 1151–1167.
5. Kerwin L.Y., El Tal A.K., Stiff M.A., Fakhouri T.M. Scar prevention and remodeling: a review of the medical, surgical, topical and light treatment approaches // Int J Dermatol. 2014. Vol. 53(8). P. 922–936. doi: 10.1111/ijd.12436.
6. Rittié, L. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. J. Cell Commun. Signal. 2016, 10, 103–120.
7. Rodero, M.P.; Khosrotehrani, K. Skin wound healing modulation by macrophages. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2010, 3, 643–653.

8. Hesketh, M.; Sahin, K.B.; West, Z.E.; Murray, R.Z. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1545.
9. Zhao, R.; Liang, H.; Clarke, E.; Jackson, C.; Xue, M. Inflammation in Chronic Wounds. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 85.
10. Schreml, S.; Szeimies, R.M.; Prantl, L.; Karrer, S.; Landthaler, M.; Babilas, P. Oxygen in acute and chronic wound healing. *Br. J. Dermatol.* 2010, 163, 257–268.
11. Las Heras, K.; Igartua, M.; Santos-Vizcaino, E.; Hernandez, R.M. Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. *J. Control. Release* 2020, 328, 532–550.
12. Razyieva, K.; Kim, Y.; Zharkinbekov, Z.; Kassymbek, K.; Jimi, S.; Saparov, A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules* 2021, 11, 700.
13. Martin, P.; Nunan, R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br. J. Dermatol.* 2015, 173, 370–378.
14. Fearmonti, R. A review of scar scales and scar measuring devices / R. Fearmonti, J. Bond, D. Erdmann // *Eplasty*. 2010, 10, R. 43.
15. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med.* 2014; 6(265): 265sr6.
16. Goel A, Shrivastava P. Post-burn scars and scar contractures. *Indian J Plast Surg.* 2010; 43(Suppl): S63.
17. Berman B, Viera MH, Amini S, Huo R, Jones IS. Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children. *J Craniofac Surg.* 2008; 19(4): 989–1006.