

На правах рукописи



Андреева Виктория Валерьевна

**Клинико-морфологические параллели при рубцовых деформациях
в области головы и шеи**

3.1.16. Пластическая хирургия

3.3.2. Патологическая анатомия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
академик РАН
доктор медицинских наук, профессор

Решетов Игорь Владимирович
Коган Евгения Александровна

Официальные оппоненты:

Алексанян Тигран Альбертович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра онкологии и пластической хирургии, профессор кафедры

Сарыгин Павел Валерьевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, отделение реконструктивно-пластической хирургии, заведующий отделением

Самсонова Мария Викторовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, лаборатория патологической анатомии, заведующая лабораторией

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» сентября 2023 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



Ветшев Федор Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В современных условиях развития общества клиническая и эстетическая реабилитация пациентов с рубцовыми деформациями (РД) мягких тканей является одной из важнейших проблем кожно-пластической и реконструктивно-восстановительной хирургии и приобретает все большую социальную значимость, что требует неотложного решения с привлечением современных высокоэффективных и высокотехнологичных методов диагностики и лечения (Белоусов А.Е., 2005; Вертиева Е. Ю и соавт., 2015; Knapp T.R. et al., 1977; Bhan A. et al., 2014). В подавляющем большинстве случаев РД кожи редко приводят к функциональным нарушениям, но выраженные дефекты кожных покровов, особенно на лице, шее и других открытых участках тела, очень часто провоцируют развитие психологической травмы и снижают качество жизни, порождая чувство неуверенности, неполноценности, бесперспективности, уменьшают трудовые и духовные возможности человека, нередко могут приводить к развитию интеркуррентных заболеваний психосоматического происхождения с необратимыми последствиями отражающиеся на пациентах (Озерская О.С. 2007; Филиппова О.В. и соавт., 2017; Адмакин А.Л. 2018).

По данным многих исследований, каждый год в мире более 100 млн человек подвергаются оперативным вмешательствам, получают травмы более 50 млн человек, 4 млн человек страдают от послеожоговых рубцов. В России 22,8% обожженных становятся инвалидами. В возрастном соотношении почти 85% из них – лица трудоспособного возраста, от 20 до 49 лет (Peled Z.M. et al, 2000). За последние десятилетия мы наблюдаем рост обращаемости пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами в области головы и шеи, что требует неотложного решения с привлечением современных методов диагностики и лечения данной патологии (Marneros A.G. et al., 2001).

Келоидные и гипертрофические РД в области лица и шеи могут вызывать разнообразные функциональные нарушения и деформации. Могут быть подвержены негативному влиянию важные для человека функции: зрение, дыхание, открывание рта, пищеварение, движения в области шеи (Awad S.M. et al., 2017). Анализ имеющихся в литературе результатов лечения РД различными способами показывает, что в 30–50% случаев наблюдаются рецидивы заболевания (Ковалёва Л., 2016).

Вопреки внушительным успехам пластической хирургии и косметологии, коррекция рубцов, по-прежнему, является значительной проблемой современной хирургии. Возникновение келоидных рубцов после реконструктивно-пластических операций – особенно значимая психологическая травма и для пациента, и для пластического хирурга, потому как келоиды

сводят на нет весь эстетический эффект от выполненного хирургического вмешательства, вызывая иногда судебные разбирательства. Неадекватный подход к терапии без учета сроков существования РД и морфологической структуры рубца обычно приводит к усиленному росту рубцовой ткани и рецидивам заболевания, или отсутствию лечебного эффекта. Поэтому на сегодняшний день, несмотря на широкий арсенал средств и методов коррекции, эффективность существующих методик коррекции РД остается низкой (Zonari A. et al., 2015).

Особенности РД зависят не только от характера повреждения, возраста, пола, сопутствующей патологии и количества проведенных лечебных процедур, но и от их морфологических и молекулярных особенностей. При исследовании гипертрофических РД было обнаружено, что длительное заживление раны обусловлено гиперактивацией воспалительных процессов, ведущей к неполной репарации (Atiyeh B.S., 2005). Установлены большие различия в дермальной сосудистой сети рубцовой ткани на разных стадиях развития по сравнению со здоровой кожей. В раннюю фазу заживления в стадии формирования гипертрофического рубца суммарная площадь поперечного сечения сосудов сосочкового слоя увеличивается за счет расширения просвета сосудов, а не их увеличения (Limandjaja G.C. et al., 2018). Обсуждается роль миофибробластов в формировании рубцовой ткани, которые в результате хронического воспаления при постоянном механическом стрессе в ткани гиперактивизируются, что также может приводить к нарушениям нормального процесса репарации (Bran G.M. et al., 2009). Остеокластоподобные элементы в келоидных рубцах освещены в литературе в меньшей степени, при этом раскрыта их роль в процессах сформированной и не сформированной рубцовой ткани (Park T.H., 2015). Определена роль трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), который регулирует пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию и миграцию различных клеток, и играет важную роль в склеротических изменениях при формировании кожных рубцов (Lo C.L., 2014).

Таким образом, в диагностике завершенности процесса формирования рубца мягких тканей большую роль играют молекулярно-биологические и структурные маркеры рубцовой ткани, которые могут быть отслежены с помощью гистологических и иммуногистохимических методов. Только благодаря клинико-морфологическому анализу с оценкой гистологических и иммуногистохимических значений можно подобрать корректное лечение, учитывая сроки формирования рубцовых тканей.

Анализ доступных работ показал, что отсутствие исследований рубцовой патологии кожи делает невозможным определить четкий алгоритм действий практического врача, разработка новых подходов к решению различных аспектов в диагностике и лечении рубцов кожи остается неоднозначной. Для улучшения показателей качества жизни пациентов требуется дальнейшее более глубокое изучение клинико-морфологических механизмов развития рубцовой патологии

кожи. Поэтому проведение данного клинического исследования патологических механизмов рубцевания и способов влияния на них считаем актуальным вопросом современной медицины.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на многочисленные исследования, в пластической и реконструктивно-восстановительной хирургии нет единого алгоритма диагностики и лечения различных типов РД мягких тканей.

Не удалось обнаружить и работ, в которых бы широко, на большом клиническом материале, обсуждались преимущества и недостатки, рассматривались показания и противопоказания к различным видам хирургической коррекции рубцовой деформации кожи, а также криолазерной и лазерной деструкции патологических рубцов, базирующихся на морфофункциональных и клинико-морфологических особенностях состояния всей системы кожного покрова. Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности реконструктивно-восстановительного лечения различных типов рубцовых деформаций в области головы и шеи с учетом их морфогенетических характеристик.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности келоидных и гипертрофических рубцов области головы и шеи.
2. Изучить гистологические и иммуногистохимические характеристики зрелых (сформированных) и незрелых (несформированных) гипертрофических и келоидных рубцов.
3. Провести сравнительный патогенетический и иммуногистохимический анализ келоидных и гипертрофических рубцов в зависимости от степени зрелости.
4. Разработать патогенетически обоснованный алгоритм диагностики, лечения гипертрофических и келоидных рубцов на основании их клинико-морфологической характеристики и иммуногистохимических исследований.
5. Оценить эффективность метода липофилинга на основании разработанного патогенетического алгоритма диагностики и лечения, учитывая сроки формирования рубцовой ткани у пациентов со зрелыми гипертрофическими рубцами.

6. Оценить эффективность хирургического лечения на основании разработанного патогенетического алгоритма диагностики и лечения, учитывая сроки формирования рубцовой ткани у пациентов со зрелыми гипертрофическими рубцами.
7. Оценить эффективность комбинированной методики криолазерного и лазерного лечения на основании разработанного патогенетического алгоритма диагностики и лечения у зрелых и незрелых гипертрофических и келоидных рубцов.

Научная новизна

Впервые определены различия рубцовых деформаций при проведении гистологических и иммуногистохимических исследований в зависимости от типа и степени зрелости рубцовой ткани на основании различных типов реакций: остеокластической, воспалительной, миофибробластической, реакции неоангиогенеза, преобладание различных типов коллагена у келоидных рубцов; реакций TGF- β , MMP1, миофибробластических элементов α -SMA, коллагена у гипертрофических рубцов.

В работе были выявлены отличительные клинические, морфологические и иммуногистохимические характеристики зрелых и незрелых келоидных и гипертрофических рубцовых деформаций в области головы и шеи, на основании чего была сформирована единая концепция патогенеза.

На основании клинико-морфологической характеристики и иммуногистохимических исследований был разработан патогенетически обоснованный алгоритм диагностики, лечения гипертрофических и келоидных рубцов в области головы и шеи на разных сроках их существования с помощью липофилинга и комбинированных методик криолазерного, лазерного и хирургического лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Описанная в настоящей работе методология разработанного патогенетического алгоритма с учетом патоморфологических и иммуногистохимических исследований имеет большое практическое значение, поскольку она положена в основу реализованного современного подхода к выбору метода лечения рубцовых деформаций в области головы и шеи. Проведение панч-биопсии рубцовой ткани до лечения с оценкой гистологических и иммуногистохимических параметров позволяет определить тактику и выбор метода лечения пациентам с рубцовыми деформациями в области головы и шеи.

Именно на основании выявленных отличительных клинико-морфологических и иммуногистохимических характеристик зрелых и незрелых келоидных и гипертрофических

рубцовых деформаций в области головы и шеи и единой концепции патогенеза рубцовой ткани был разработан алгоритм диагностики и лечения разных типов рубцов.

Разработанный патогенетический алгоритм диагностики и хирургического лечения рубцовых деформаций в области головы и шеи позволил скорректировать рекомендации по выбору оптимального метода лечения при различных типах рубцов и на разных сроках существования рубцовой ткани.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала разработку и применение реконструктивно-восстановительных операций при различных типах рубцовых деформаций в области головы и шеи с учетом их патогенетических особенностей на разных сроках формирования рубцов различной этиологии и локализации.

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор и включение пациентов в исследование, формирование референтных групп, статистическая обработка результатов).

Работа проходила с дизайном многоцентрового открытого проспективного рандомизированного исследования у пациентов с рубцовыми деформациями в области головы и шеи с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Основная конечная точка – состояние послеоперационной области через год после вмешательства.

Полученные данные обработаны с использованием методов медико-биологической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациентам с рубцовыми деформациями в области головы и шеи показано проведение панч-биопсии рубцовой ткани до лечения с оценкой гистологических и иммуногистохимических параметров.
2. Выявленные различия рубцовых деформаций при проведении гистологических и иммуногистохимических исследований зависят от типа и степени зрелости рубцовой ткани на основании различных типов реакций: остеокластической, воспалительной, миофибробластической, реакции неоангиогенеза, преобладание различных типов коллагена у келоидных рубцов; реакций TGF- β , MMP1, миофибробластических элементов α -SMA, коллагена у гипертрофических рубцов.
3. У пациентов с локализацией рубцов в анатомически неблагоприятных зонах, находящихся рядом с жизненно важными органами (орган зрения, нос, орган слуха, околоротовая область), в

случае наличия функционального нарушения необходимо проводить лечение вне зависимости от сроков существования рубцовой ткани.

4. Патогенетически обоснованный алгоритм диагностики, лечения гипертрофических и келоидных рубцов в области головы и шеи возможен при клинико-морфологическом, иммуногистохимическом анализе различных типов рубцовых деформаций на разных сроках существования.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством материала, сравнительным характером исследования. Помимо этого, результаты исследования были доложены на профильных конференциях и опубликованы в рецензируемых научных изданиях, что подтверждает объективность выводов.

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на VII, VIII, IX, X Международных междисциплинарных конгрессах по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва 2019–2022 гг.); Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2020 г.); на VIII и XI Национальных конгрессах по пластической хирургии, эстетической медицине и косметологии (г. Москва, 2019, 2022 гг.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании секции «Хирургия» Ученого совета, отделения челюстно-лицевой хирургии и курса пластической кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (г. Москва, 14.12.2022, протокол №37).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения челюстно-лицевой хирургии и оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО «Люберецкая областная больница»; отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»; отделения реконструктивно-пластической хирургии и медицинской реабилитации Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России; 2 хирургического отделения ГБУЗ НО «Городская больница № 33».

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в учебный процесс кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, кафедры оториноларингологии, курса пластической хирургии кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Личный вклад автора

Определение цели и задач исследования, разработка его дизайна проведены соискателем самостоятельно при участии научных консультантов. Текст диссертационной работы, печатные работы, патенты на изобретение написаны соискателем самостоятельно. Выносимые на защиту научные положения, выводы диссертации и практические рекомендации составлены автором диссертационного исследования.

Автор самостоятельно проводила все диагностические и лечебные мероприятия у пациентов с различными типами рубцовых деформаций в области головы и шеи (соискателем непосредственно было прооперировано 286 пациентов), планирование, формирование рабочих гипотез, разработку учетных статистических документов, внедрение новых методов лечения в клиническую практику, обобщение и анализ результатов диссертационного исследования.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 29 печатных работ, в том числе из них 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus; 5 иных публикаций по результатам исследования; 7 публикаций в сборниках материалов всероссийских и международных научных конференций; получено 6 патентов Российской Федерации на изобретение.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.16. Пластическая хирургия, области науки: медицинские науки, пунктам 1 и 3 направлений исследований, и паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, а именно пункту 2 направлений исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 239 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами, 50 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 308 источников (69 отечественных и 239 иностранных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Протокол настоящего исследования был одобрен локальным комитетом по этике (протокол №10 от 29 сентября 2022 г.) и утвержден решением Ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Исследование выполнено на выборке из 286 пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, на кафедре онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и в Институте клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Было проведено многоцентровое открытое проспективное рандомизированное исследование у пациентов с РД в области головы и шеи с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Основная конечная точка – состояние послеоперационной области через год после вмешательства.

Возраст больных на момент обращения варьировал от 18 до 66 лет. В состав исследованной выборки было включено 184 женщины и 102 мужчины.

В нашей выборке женщин больше, чем мужчин в 1,8 раз. РД мягких тканей в области головы и шеи чаще всего встречались у мужчин и женщин в возрастной группе 25–45 лет в 60,2% случаях. Это свидетельствует о том, что возраст пациентов с данной патологией охватывает работоспособную часть населения. Средний возраст пациентов составил $39 \pm 3,2$ года.

Участники исследования были разделены на группы в зависимости от этиологии дефектов: посттравматические рубцовые деформации после: ДТП (35,0%), травма в быту (25%), травма на предприятии (10,0%), рубцовые деформации после ожогов (5%), после плановых хирургических вмешательств на области головы и шеи (25%).

При анализе сопутствующих заболеваний было выявлено на одного больного от 1 до 2 сопутствующих заболеваний. Обращает на себя внимание высокий процент заболеваний нервной системы (67,5%) – депрессия, неврозы. Это связано с тем, что рубцовые деформации, расположенные на открытых участках лица, провоцируют развитие психологической травмы и снижают качество жизни, особенно если речь идет о лице. Пациенты ощущают чувство бесперспективности, неполноценности, неуверенности, что может привести к развитию интеркуррентных заболеваний.

Кроме того, в 30% случаев обращает внимание достоверно значимая эндокринная патология пациентов с РД головы и шеи.

Обследование пациентов подгрупп наблюдения и сравнения выполняли при помощи комплекса клинических инструментальных, лабораторных и психофизиологических методов исследования с обязательной оценкой качества жизни. Результаты проведенных исследований фиксировали в специально разработанной карте обследования у 286 пациентов.

Дизайн многоцентрового открытого проспективного рандомизированного исследования у пациентов с РД в области головы и шеи включал следующие этапы:

I этап.

1. Скрининг пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами, вызывающими рубцовую деформацию мягких тканей головы и шеи в зависимости от сроков образования рубца и наличия противопоказаний, анализ историй болезни 286 пациентов: 176 (61,5%) с гипертрофическими и 110 (38,5%) с келоидными рубцами. Оценка клинической картины рубцово-измененной ткани с анализом клинических характеристик (тип, консистенция, цвет, чувствительность, определение линейных размеров рубцов РД) и их фотографирование.

2. Исключение пациентов, не соответствующих критериям включения в исследование.

3. Проведение панч-биопсии и патоморфологических исследований 286 биоптатов (панч-биопсия) рубцовой ткани с оценкой гистологических и иммуногистохимических изменений в предоперационном периоде в зависимости от типа и степени зрелости рубцовой ткани на основании различных типов реакций: остеокластической, воспалительной, миофибробластической, реакции неоангиогенеза, преобладание различных типов коллагенов у келоидных рубцов; реакций TGF- β , матриксной металлопротеиназы 1 (MMP), миофибробластических элементов α -SMA, коллагенов у гипертрофических рубцов.

После проведения панч-биопсии, на основании результатов гистологических и иммуногистохимических исследований получили 4 группы пациентов в зависимости от типа и степени зрелости рубцовой ткани.

Из 286 пациентов со зрелыми келоидными рубцами было 38 человек (13,3%), с незрелыми – 72 (25,2%), со зрелыми гипертрофическими – 89 (31,1%), с незрелыми гипертрофическими – 87 (30,4%):

1 группа – 38 пациентов со зрелыми (сформированными) келоидными рубцами (ЗКР);

2 группа – 72 пациента с незрелыми (не сформированными) келоидными рубцами (НКР);

3 группа – 89 пациентов со зрелыми гипертрофическими рубцами (ЗГР);

4 группа – 87 пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами (НГР).

4. Формирование единой концепции патогенеза различных типов рубцовой ткани на разных сроках их формирования, что позволило увидеть целостную картину выявленной патологии и подобрать соответствующее лечение.

II этап – хирургический.

На основании патогенетического алгоритма диагностики с учетом гистологических и иммуногистохимических исследований в 4 группах была проведена разработка и апробация методов комплексного реконструктивно-восстановительного лечения: по стандартным хирургическим методикам, по вновь предложенному методу устранения рубцовой деформации с помощью липофилинга, криолазерного лечения, лазерной деструкции с введением кортикостероидов.

Из 176 пациентов с *гипертрофическими рубцовыми деформациями*:

- 44 пациентам со зрелыми рубцами было проведено хирургическое лечение по стандартным хирургическим методикам, направленными на устранение рубцовой деформации или дефекта мягких тканей в области головы и шеи (группа 1);
- 45 пациентам со зрелыми (сформированными) рубцами – липофилинг с введением аутологичной плазмы (группа 2) (Патент РФ на изобретение 2722050 от 26.05.2020);
- 44 пациентам с несформированными гипертрофическими рубцами было проведено криолазерное лечение (Патент РФ на изобретение 2744669) (группа 3);
- 43 пациентам с несформированными рубцами – лазерное лечение с введением кортикостероидов (группа 4).

Из 110 пациентов с *келоидными рубцовыми деформациями* 55 пациентам было проведено криолазерное лечение, из них 36 были пациенты с несформированными рубцами и 19 со сформированными (группа 5); и 55 пациентам – лазерное лечение с введением кортикостероидов по схеме (группа 6), из них 36 с несформированными рубцами и 19 со зрелыми (сформированными).

III этап – оценка результатов исследования.

1. Анализ динамики клинических показателей статуса пациентов с РД в разные сроки их лечения *с помощью*:

- оценки эффективности различных хирургических методов реконструктивно-восстановительного лечения РД по четырехбалльной системе (хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный, отсутствие результата);
- разработанной нами шкалой клинических симптомов (модификация на основании Дерматологического индекса шкалы симптомов) с учетом сроков формирования рубцовой ткани и типа рубца на основании патогенетического алгоритма.

2. Определение уровня качества жизни у обследованных пациентов с РД – Вопросник Дерматологического Индекса Качества Жизни (ДИКЖ).

3. Статистический анализ полученных данных, составление графиков и таблиц, обоснование выводов и практических рекомендаций.

При *клиническом обследовании* оценивали общее состояние пациента: собирали жалобы, анамнез и данные объективного обследования. Оценивали общее состояние больного, его психический, соматический и челюстно-лицевой статусы.

В каждом случае диагноз рубца устанавливался на основании анамнестических данных, клинической картины, данных гистологических и иммуногистохимических исследований. Патоморфологические исследования проводили на базе клинико-морфологической лаборатории и в отделении патоморфологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и в Институте клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Мы проводили биопсию рубцовой ткани методом панч. Данный метод отличается высокой информативностью и достоверностью результатов. Диагностическая процедура включала в себя взятие материала кожи с определенного участка для дальнейшего патоморфологического анализа с диагностической целью. Процедура давала возможность отобрать кусочек ткани для гистологии и последующего иммуногистохимического исследования в форме столбика вместе с подкожно-жировой клетчаткой, дермой и эпидермисом. Мы назначали панч-биопсию перед оперативным вмешательством по устранению рубцовой деформации для получения заключения гистологической диагностики.

Гистологический метод. После проведения панч-биопсии материал был отправлен для проведения гистологического и иммуногистохимического исследования, фиксировался в 10% забуференном формалине. Фиксация, проводка, заливка в парафин и окрашивание серийных срезов толщиной 4 мкм по гематоксилину и эозину Ван-Гизону выполнялись по стандартным протоколам.

Оценка гистологических изменений для выраженности склероза с грубыми коллагеновыми волокнами, гиалиноза, воспалительной реакции, а также степени отграничения рубцовой ткани осуществлялась в баллах по степени выраженности от 2 до 6 баллов: низкая – 2 балла, умеренная – 4, высокая – 6 баллов.

Количество новообразованных сосудов в 10 полях зрения при увеличении 400 оценивали: выраженная реакция (+++) > 50; умеренная реакция (++) от 20 до 50; слабая реакция (+) < 20.

Количество остеокластов и миофибробластических элементов рассчитывали в процентах на 300 клеток рубцовой ткани.

Иммуногистохимический метод (ИГХ). Для ИГХ-исследования изготавливались серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм, расположенные на стеклах, покрытых полилизинным слоем (Menzel Glaser Polylysine, Германия). Реакции проводились в соответствии с международными рекомендациями.

Срезы депарафинировали по стандартной методике и после ополаскивания в дистиллированной воде погружали в емкости с универсальным буфером для дополнительного депарафинирования, демаскировки и регидратации срезов Trilogy (Cell Marque, США). Неокрашенные срезы обрабатывали с помощью стандартного метода иммуногистохимии с термической демаскировкой антигенов в ретривере (Thermo Scientific, США). Далее стекла остывали при комнатной температуре в течение 20 минут. Все дальнейшие этапы проведения иммуногистохимической реакции для предотвращения высыхания срезов проводились во влажной камере SlideMaster (Bio Optica, Италия). Для блокировки эндогенной пероксидазы стекла инкубировали в течение 10 минут с ингибитором пероксидазы, после чего срезы ополаскивали в фосфатном буфере (pH 7,0–7,6) (Cell Marque, США) и для блокирования неспецифических белковых взаимодействий инкубировали с Ultra-V-Block (LabVision, США) в течение 30 минут. По окончании инкубации излишки реагента аккуратно стряхивали со стекол и наносили первичные антитела.

В качестве первичных антител использовали мышинные моноклональные антитела к коллагену I типа (клон 3G3, Santa Cruz, разведение 1:100), коллагену III типа (клон B-4, Santa Cruz, разведение 1:50), коллагену IV типа (клон COL-94, Santa Cruz, разведение 1:50), MMP-1 (клон 3B6, Santa Cruz, разведение 1:100), SMA (клон 1A4, Dako Agilent, разведение 1:100) и TGF- β (клон 3C11, Santa Cruz, разведение 1:100).

Срезы инкубировали с первичными антителами в течение 30 минут согласно предусмотренной фирмой производителем спецификации к антителу. После завершения инкубации срезы тщательно отмывали в фосфатном буфере (pH 7,0–7,6) от первичных антител, не связавшихся с эпитопами. Для выявления первичных антител, связавшихся с соответствующими антигенами, использовали универсальную полимерную систему Histofine® Simple Stain MAX PO (MULTI) (Nichirei, Япония), содержащую декстрановый каркас с многократно присоединенными молекулами фермента пероксидазы хрена и вторичными антителами к антимышным и антикроличьим иммуноглобулинам (Ig), меченными стрептовидин-биотином. Время инкубации срезов с полимерной системой детекции во влажной камере составляло 30 минут. По окончании инкубации срезы ополаскивали в фосфатном буфере (pH 7,0–7,6). Для визуализации места связывания антитела с антигеном использовали реакцию окисления субстрата 3,3-диаминобензидина (ДАБ) пероксидазой хрена в присутствии перекиси водорода с образованием нерастворимого в органических растворителях конечного продукта реакции, который был виден в виде коричневого окрашивания специфических структур клеток (N-Histofine® DAB- 2V, Nichirei, Япония). Срезы инкубировали с ДАБ в течение 5–10 минут.

Далее стекла промывались в дистиллированной воде и подкрашивали ядра гематоксилином Майера в течение 2–3 минут. После этого стекла дегидратировали в батарее,

состоящей из дистиллированной воды, спиртах восходящей концентрации (70%, 80%, 95%, абсолютный спирт) и 3-х ксилолов. После чего срезы покрывали покровными стеклами с использованием синтетической среды BioMount (Bio Optica, Италия).

При постановке иммуногистохимических реакций в обязательном порядке ставили положительные и отрицательные контроли. В качестве отрицательных контролей брали образцы исследуемых срезов, которые подвергались стандартной процедуре ИГХ-исследования, но без инкубации с первичными антителами. Положительный контроль для каждого антитела отбирали в соответствии с рекомендациями производителя антител.

Оценка результатов иммуногистохимических реакций для всех изученных маркеров оценивалась в баллах по степени выраженности от 2 до 6 баллов: низкая – 2 балла, умеренная – 4 балла, высокая – 6 баллов.

При этом оценка показателя TGF- β осуществлялась реакцией позитивных стромальных клеток из расчета на 300 клеток: выраженная реакция (+++) > 40%; умеренная реакция (++) от 20 до 40%; слабая реакция (+) < 20%.

Интенсивность содержания коллагенов оценивалась в соответствии с разработанными нами эталонами: выраженная реакция (+++) > 40%; умеренная реакция (++) от 20 до 40%; низкая реакция (+) < 20%.

Мы анализировали *динамику клинических показателей* статуса пациентов с РД в разные сроки их лечения с помощью разработанных нами:

- четырехбалльной системы («3» – хороший, «2» – удовлетворительный, «1» – неудовлетворительный, «0» – нет результата);
- шкалы клинических симптомов с учетом типа рубца, его клинической картины и локализации рядом с жизненно важными органами (орган зрения, слуха, обоняния).

Нами оценивались ближайшие (через 1 месяц) и отдаленные результаты (через год) лечения гипертрофических и келоидных рубцов в области головы и шеи. Клинические результаты мы оценивали по четырехбалльной системе:

- Хорошим признавался результат, при котором была достигнута полная резорбция патологического рубца с сохранением функционального состояния анатомической области. Послеоперационная область замещалась нормотрофическим рубцом и незначительно отличалась от окружающих здоровых тканей, а в отдаленные сроки наблюдения отсутствовал рецидив келоидного или гипертрофического рубца.

- Удовлетворительный результат характеризовался полной резорбцией рубцовой ткани с замещением ее нормотрофическим рубцом. При этом после лечения отмечался косметический или функциональный дефект, особенно при расположении в параорбитальной,

парааурикулярной областях, вокруг области рта и носа. В отдаленные сроки наблюдения также отсутствовал рецидив келоидного или гипертрофического рубца.

- Неудовлетворительный результат характеризовался продолженным ростом рубца после криолазерного лечения или рецидивом рубцовой ткани, подтвержденным как клинически, так и гистологически.

- Отсутствие результата в разные сроки лечения.

Показатели шкалы клинических симптомов до и после лечения определялись 9 признаками рубцовой ткани: все признаки имеют от 0 до 3 вариантов ответов.

При проведении нашего исследования мы анализировали следующие признаки РД мягких тканей области головы и шеи:

- степень западения ткани: отсутствие западения – 0 баллов, пятно (уровень окружающей ткани) – 1 балл, плюс ткань – 2 балла, минус ткань – 3 балла;
- размер: до 0,5 см – 0 баллов, до 0,5 см – 1 балл, до 1 см – 2 балла, более 1 см – 3 балла;
- микрорельеф: не нарушен – 0 баллов, гладкий – 1 балл, морщинистый – 2 балла, в виде «папиросной бумаги» – 3 балла;
- цвет: розовато-красный – 3 балл, синюшный – 2 балла, белый – 1 балл, не отличающийся от окружающих тканей – 0 баллов;
- тест на «растяжение»: растяжение нормальное – 0 баллов, возможно провести – 1 балл, провести можно, но с трудом – 2 балла, невозможно провести – 3 балла;
- телеангиоэктазии: нет – 0 баллов, слабо выраженные – 1 балл, умеренно выраженные – 2 балла, сильно выраженные – 3 балла;
- вовлечение в процесс подлежащих тканей: нет – 0 баллов, слабо выраженные – 1 балл, умеренно выраженные – 2 балла, сильно выраженные – 3 балла;
- зуд (болезненность): не выражен – 0 баллов, слабо выражен – 1 балл, умеренно выражен – 2 балла, сильно выражен – 3 балла;
- расположение вблизи жизненно важных органов (орган зрения, слуха, обоняния, верхняя и нижняя губа, угол рта, шея): не находится в данной области – 0 баллов, находится в непосредственной близости, но не затрагивает ее – 1 балл, находится в области жизненно важного 1 органа – 2 балла, находится в области 2 и более жизненно важных органов – 3 балла.

Общий индекс рассчитывали после суммации всех баллов, максимальное значение соответствовало 27 баллам, минимальное – 0. В соответствии с клиническими симптомами по степеням тяжести проводили расчет следующим образом:

- 7 баллов – легкое течение РД,
- 8–15 баллов – средняя степень тяжести,

- более 16 баллов – тяжелое течение.

В соответствии со значениями до и после лечения клиническая оценка симптомов на основании эффективности проводимого лечения оценивалась следующим образом:

- значительное улучшение – снижение индекса более, чем на 80%;
- улучшение – снижение индекса на 79–50%;
- незначительное улучшение – снижение индексов на 49–30%;
- без эффекта – снижение индекса менее, чем на 29%;
- ухудшение – сохранение отрицательной динамики или дальнейшее прогрессирование процесса.

В соответствии с динамикой данных показателей рассчитывались параметры достигнутого клинического эффекта после проведенного лечения

Для оценки качества жизни нами оценивались критерии по стандартному дерматологическому вопроснику – ДИКЖ. Он заполнялся самостоятельно пациентами на приемах до лечения, через 1 месяц после лечения и через 1 год после обращения (отдаленные результаты наблюдений). Вопросник ДИКЖ состоял из 10 стандартных вопросов: ощущения в рубцовой деформации, уверенности в повседневной жизни: выбор одежды, совершение хозяйственных покупок, контакты с окружающими, активный отдых, занятия физкультурой или спортом, работа/учеба, отношения с близкими, интимные отношения, изменения порядка жизни.

Общий индекс ДИКЖ рассчитывали после суммации всех баллов, максимальное значение соответствовало 30 баллам, минимальное – 0 баллов. В соответствии с индексом ДИКЖ по степеням тяжести проводили расчет следующим образом: до 7 баллов – легкое течение РД, 8–16 баллов средняя степень тяжести, более 16 баллов – тяжелое течение.

Статистический анализ. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее \pm стандартное отклонение. При описании количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали медиану и интерквартильный размах. При описании номинальных признаков использовались абсолютные и относительные частоты. При анализе значимости различий количественных признаков с нормальным распределением в трех и более группах применяли дисперсионный анализ с апостериорным критерием Фишера, при ином распределении – анализ Краскела-Уоллиса, а для апостериорных попарных сравнений использовали критерий Манна-Уитни с FDR-коррекцией уровня значимости. При прогнозировании вероятности развития келоидного рубца применяли логистическую регрессию. Для анализа различий групп по номинальным признакам применяли критерий χ^2 . При проведении сравнений категории количественного признака, содержащие только нулевые частоты не учитывались. Статистическую обработку

результатов проводили в программах STATISTICA 8 и GraphPad Prism 8. Различия при значении p-value менее 0,05 считали статистически значимыми.

Результаты оценки клинических особенностей рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи

Проведено открытое контролируемое проспективное многоцентровое рандомизированное когортное исследование 286 пациентов женского (184 (64,3%)) и мужского пола (102 пациента (35,7%)) с рубцовыми поражениями головы и шеи (соотношение женщин и мужчин 1,8/1).

Из 286 пациентов 176 (61,5%) больных обратились с гипертрофическими и 110 (38,5%) с келоидными рубцами.

Мы проанализировали данные у 286 пациентов в зависимости от пола и типа рубцовой ткани. Женщин в группе с келоидными и гипертрофическими рубцами больше. Так в группе гипертрофических рубцов женщин в 1,8 раз больше, а в группе с келоидными рубцами в 1,5. Были проанализованы данные типа рубцовой ткани и возраста пациентов, обратившихся с данной патологией. Основная группа пациентов в возрасте от 31 года до 50 лет (66,8%) из 286 больных, т. е. данная патология затрагивает социально активную и работоспособную часть населения. При этом в группе с келоидными рубцами этот показатель 78,2%, а в группе с гипертрофическими 59,6% ($p < 0,05$).

При анализе локализации у всех типов РД основная локализация приходилась на область лба (15,0%), ушную раковину (13,3%), шею (13,3%), верхние и нижние веки (13,3%). У келоидных РД лидировала локализация ушной раковины (19,1%), верхних и нижних век (13,6%) и область кожи верхней и нижней губы. У гипертрофических РД основной процесс приходился на область кожи верхней и нижней губы (15,9%), шеи (14,2%), область верхних и нижних век и околоушная область (13,1%). Полученные данные свидетельствуют о большом проценте локализации рубцового процесса в области функционально важных органов. Поэтому пациенты с таким расположением рубцов имеют не только эстетические жалобы, но и нарушение функции. Кроме того, были пациенты, у которых рубцовая деформация располагалась на нескольких зонах в области лица.

После проведения панч-биопсии с последующими гистологическими иммуногистохимическими исследованиями пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от типа и сроков формирования рубца.

Из 286 пациентов со зрелыми келоидными рубцами было 38 человек (13,3%), с незрелыми – 72 (25,2%), со зрелыми гипертрофическими – 89 (31,1%), с незрелыми гипертрофическими – 87 (30,4%). Обращает внимание, что в группе со зрелыми келоидными рубцами женщин было в 1,7

раз больше, чем мужчин. В остальных группах данные по распределению разных типов рубцов на разных сроках их развития примерно одинаковые.

В группе со зрелыми келоидными РД основной возраст пациентов приходился на возрастную группу 41–50 лет (76,3%), а с незрелыми основной процент (79,2%) был в более широком диапазоне, от 31 до 50 лет. Пациенты, обратившиеся со зрелыми и незрелыми гипертрофическими РД, были в диапазоне от 18 лет до 50 (82%) и (60,9%).

Важным аспектом в выборе метода лечения является размер рубцовой ткани. Больше всего обращались пациенты с размерами рубцовой ткани от 1–3 см² (41,3%) и от 3–6 см² (32,9%). Если проанализировать степень зрелости, тип рубца и размер, то в зрелых и незрелых келоидных РД в большинстве случаев размер был от 1 до 3 см² (44,7%) и (40,3%). В группе со зрелыми и незрелыми гипертрофическими РД размер был от 1 до 6 см² (69,6%) и (81,6%). Для локализации головы и шеи – это достаточно крупные рубцовые деформации с большой площадью очага.

Важным моментом при тщательном анализе РД были жалобы пациентов на нарушение функции и эстетики в области головы и шеи. Из 286 пациентов с разными видами рубцовой ткани в 70,6% были жалобы на функциональные нарушения (дыхание, прием пищи, слезоточивость в области глаз, зрение, слуха). Мы считаем, что в случае нарушения функции в области лица и шеи хирургическое лечение должно проводиться в более ранние сроки вне зависимости от срока существования рубца.

В группе с келоидными РД из 110 пациентов нарушение функции было в 80% случаях, а в группе с гипертрофическими из 186 пациентов – в 64,7%. Это пациенты, которые обратились исправить не только эстетическую неудовлетворенность рубцом, но и функциональное нарушение, которое может приводить в ряде случаев к инвалидизации, требует нескольких этапов хирургического лечения и длительного нахождения на больничном листе. В случае анализа возраста наших пациентов это трудоспособная часть населения, поэтому решение вопросов по лечению и реабилитации является достаточно серьезным аспектом.

Из 286 пациентов у 251 было расположение РД рядом с функционально важными органами и составило 87,8% случаев. У 110 пациентов с келоидными РД в 38% случаях, а у гипертрофических в 52,8%. Это свидетельствует о высоком проценте наличия функциональных нарушений среди общего количества пациентов. Данные показатели были статистически достоверными ($p < 0,05$).

На выбор метода и результата лечения в большинстве случаев влияет первичный это процесс или рецидив. Поэтому для выбора дальнейшей тактики, при сборе анамнеза важно было уточнить в случае наличия рецидива, какой из методов лечения был проведен и сроки возникновения рецидива. Из 286 пациентов первичные РД были диагностированы в 107 (37,4%) случаях, рецидивные – у 179 (62,6%). Рецидив был подтвержден гистологически и клинически

как появление рубцово-измененной ткани на послеоперационном рубце или близлежащей ткани. Рецидивные РД при гистологическом исследовании определялись у 110 пациентов келоидными рубцами (38,4%) и у 69 пациентов с гипертрофическими рубцами (24,1%). Данные показатели были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Для пациентов с разными типами патологических РД важную роль для обращения к врачу играет наличие жалоб на боль, стянутость и зуд в области рубца. Это является ведущим симптомом и мотивирует пациента обратиться к врачу. У 107 из 110 (97,2%) пациентов с келоидными РД были жалобы на боль в области рубца, что является характерным симптомом в данном случае. С гипертрофическими рубцами 66 пациентов из 176 в 37,5% также предъявляли жалобы на болезненность в области рубцовой ткани. Данные показатели были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Чувство рубцового «стяжения» было у 100 пациентов с келоидными рубцовыми деформациями (90,9%) и у 156 с гипертрофическими (88,6%).

Симптом зуда является преобладающим у пациентов с келоидными РД. Проанализировав данную жалобу, мы получили следующие данные: у 107 пациентов с келоидными рубцами (97,2%) и у 3 пациентов с гипертрофическими при обращении присутствовал симптом «зуда». Данные показатели были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Рядом с органами слуха, зрения, обоняния и кожи верхней и нижней губы у 189 (66%) пациентов были жалобы на нарушение функции и у 62 (21,7%) жалобы на эстетическую неудовлетворенность, в связи с наличием рубцовой ткани. Данные показатели были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание, что дефекты и деформации, которые необходимо было устранять, располагались в области функционально важных органов, таких как нос, ушная раковина, глаз, рот. При таком расположении рубцовой деформации вне зависимости от типа рубца дефекты данных областей формировали как эстетическое, так и функциональное нарушение.

Морфологические и патогенетические особенности гипертрофических и келоидных рубцов головы и шеи

При микроскопическом исследовании *гипертрофических рубцов* установлено, что особенностью их структуры является массивное образование соединительной ткани с вихревой и кольцевой укладкой, нередко – с формированием узлов, выступающее над поверхностью кожи. Рост гипертрофического рубца начинается сразу после заживления и характеризуется образованием «плюс ткани», по площади равной раневой поверхности. Субъективные ощущения отсутствуют. Динамика изменения цвета рубца от розового до белесого происходит в те же

сроки, что и у нормотрофических рубцов. При гистологическом исследовании гипертрофические рубцы покрыты атрофичным многослойным ороговевающим плоским эпителием, не отграничены от сохранной соединительной ткани и распространяются вокруг сосудов, придатков кожи, очагов жировой ткани. Структура гипертрофического рубца характеризуется наличием утолщенных, хаотично расположенных коллагеновых волокон, окрашивающихся пикрофуксином по Ван-Гизону в красный цвет, сохранением эластики. Встречаются также очаговые воспалительные лимфомакрофагальные инфильтраты, пучки миофибробластов и сосуды капиллярного типа. При исследовании среди пациентов с гипертрофическими рубцами зрелые рубцы были у 108 пациентов (61,4%), незрелые у 68 пациентов (38,6%). Незрелые гипертрофические рубцы, существовавшие меньше года, отличались более выраженной воспалительной реакцией, большим количеством миофибробластов и сосудов капиллярного типа (Рисунок 1).

При ИГХ-исследовании особенности гипертрофических рубцов зависели от степени зрелости. В зрелых гипертрофических рубцах преобладал коллаген I типа (Рисунок 2). Экспрессия MMP1 не определялась.

В гипертрофических рубцах, существовавших менее года, коллаген I и III типов присутствовали в равных соотношениях, а $K1/K4=6:2$. Эластика выявлялась так же, как и в зрелых гипертрофических рубцах. Отмечена умеренная продукция MMP1. При ИГХ-исследовании зрелых гипертрофических рубцов более 40% клеток инфильтрата составляли SMA-положительные миофибробласты, также отмечался высокий уровень экспрессии TGF- β эндотелием сосудов, макрофагами и миофибробластами (Рисунок 1, Рисунок 2).

Таким образом, проведенное исследование показало, что в гипертрофических рубцах активное участие принимает TGF- β , стимулирующий процессы склероза. Незрелые гипертрофические рубцы отличаются от зрелых более выраженным накоплением коллагена III типа и активностью MMP1 макрофагов. При этом, миофибробластические элементы α -SMA обнаруживаются практически в одинаковом количестве как в незрелых, так и в зрелых гипертрофических рубцах, что может свидетельствовать о персистенции процессов репарации в зрелых гипертрофических рубцах.

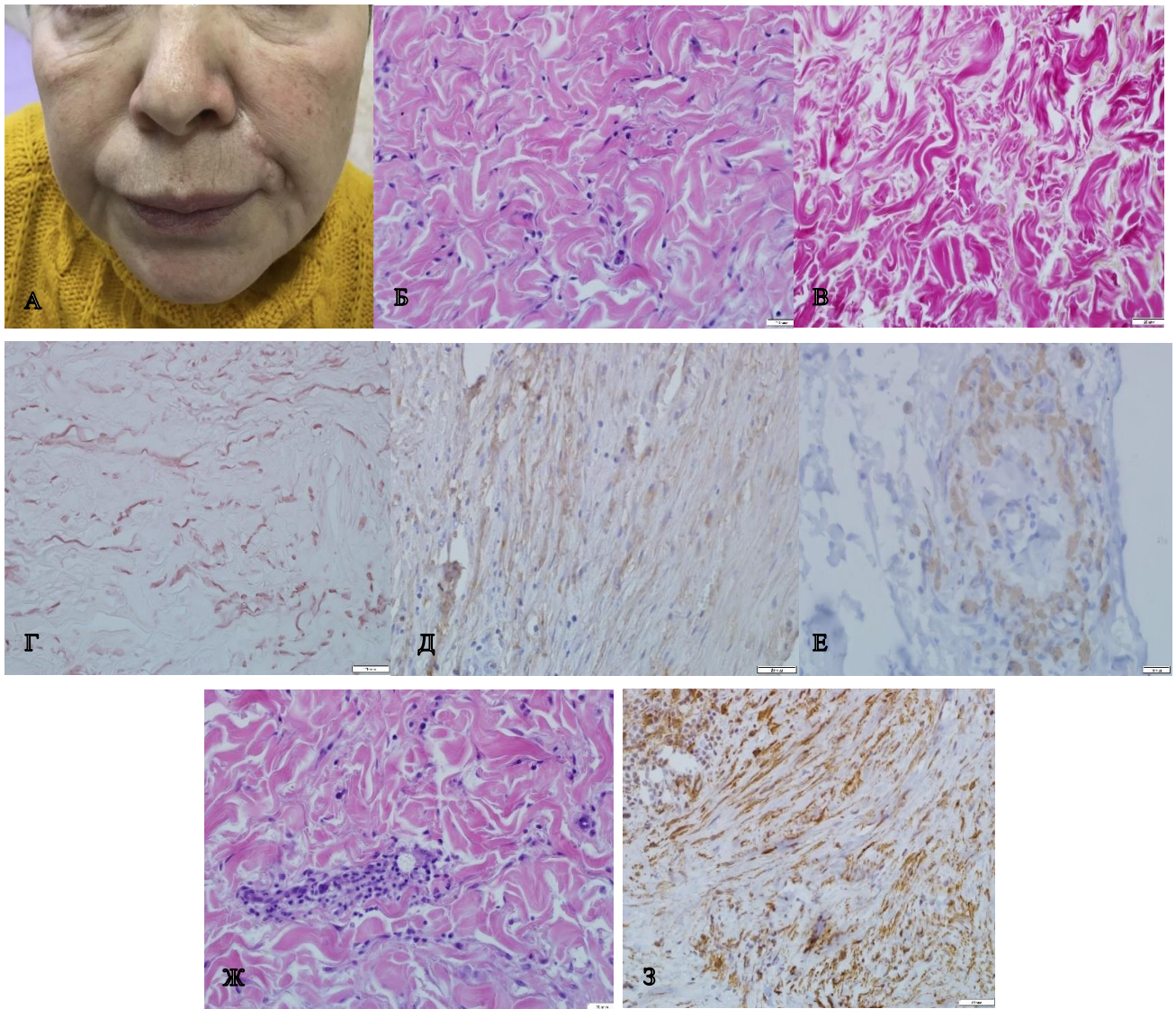


Рисунок 1 – Гипертрофические рубцы. А – пациентка с гипертрофическим рубцом в области левой носогубной складки. Б – зрелый рубец. Хаотично расположенные утолщенные коллагеновые волокна. Окраска Г-Э. В – зрелый рубец. Хаотично расположенные утолщенные коллагеновые волокна, окрашенные в красный цвет. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Г – зрелый рубец. Сохранные эластические волокна на территории рубца. Окраска по Вейгерту. Д – зрелый рубец. Волокна коллагена I в рубцовой ткани. Е – TGF- β в макрофагах, фибробластических элементах и эндотелии сосудов в рубцовой ткани. Ж – незрелый рубец с воспалительной периваскулярной инфильтрацией и сосудами капиллярного типа. Окраска гематоксилином и эозином. З – незрелый рубец. SMA1-положительные миофибробласты среди клеток инфильтрата

На основании анализа данных морфологического исследования в нашем материале среди пациентов с *келоидными рубцами* зрелые были у 59 пациентов (53,6%), незрелые у 51 пациента (46,4%). При гистологическом исследовании келоидный рубец, как правило, четко отграничен от сохранной ткани. Структура келоидного рубца отличается наличием грубых, хаотично расположенных коллагеновых волокон и толстых, лентовидных и колбообразных гиалиновых структур, окрашивающихся пикрофуксином по Ван Гизону в красный цвет. Многослойный плоский эпителий эпидермиса в зоне рубца атрофирован, а в ряде случаев имеет акантотические

тяжи вглубь подлежащей рубцовой ткани. Среди масс коллагеновых отложений нередко обнаруживаются многоядерные гигантские клетки типа остеокластов (Рисунок 3).

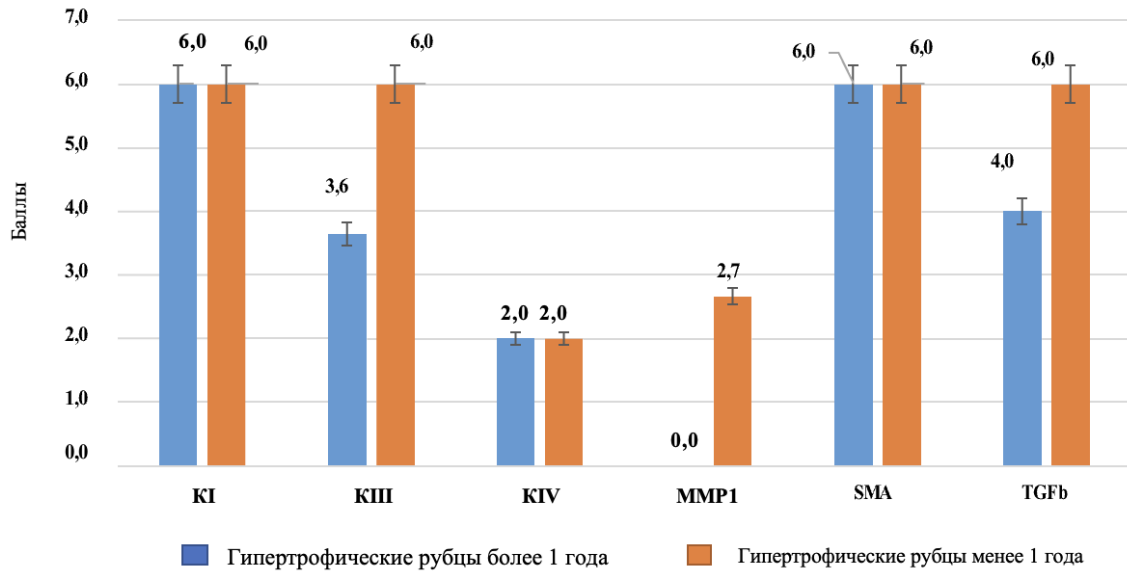


Рисунок 2 – Иммуногистохимическая характеристика гипертрофических рубцов

В зрелых келоидных рубцах практически не обнаруживаются воспалительные изменения, миофибробласты и сосуды капиллярного типа. Напротив, в незрелых келоидных рубцах выявляются более выраженные воспалительные инфильтраты, пучки миофибробластов, неоангиогенез с формированием сосудов капиллярного типа (Рисунок 3), менее выражена реакция остеокластоподобных гигантских многоядерных клеток. В ряде случаев зона отграничения нечеткая.

При иммуногистохимическом исследовании в келоидных рубцах обнаружено накопление коллагенов. При сравнении относительных площадей, занимаемых коллагеном, в зрелых рубцах преобладал коллаген I типа над коллагеном III и IV типов, отсутствовала эластика. Соотношение коллагена I к коллагену III составляло 6:1,3 и коллагена I к коллагену IV равнялось 6:0,7. Кроме того, выявлены единичные α -SMA-положительные миофибробласты, низкий уровень MMP1, не определялась экспрессия TGF- β (Рисунок 3).

В незрелых гипертрофических рубцах преобладание коллагена I типа было не столь выражено и составляло $K1/K3 = 6:3,1$, а $K1/K4 = 6:2$. Эластика также отсутствовала. В незрелых келоидах коллаген I и III типов присутствовал в соотношении 1,9 за счет относительного увеличения коллагена III типа, а $K1/K4 = 6:2$. Эластика также отсутствовала. Определялись более 40% α -SMA-положительных миофибробластов среди клеток инфильтрата с высокой продукцией MMP1 макрофагами и остеокластами. При этом уровень продукции TGF- β макрофагами и миофибробластами был низкий (Рисунок 4).

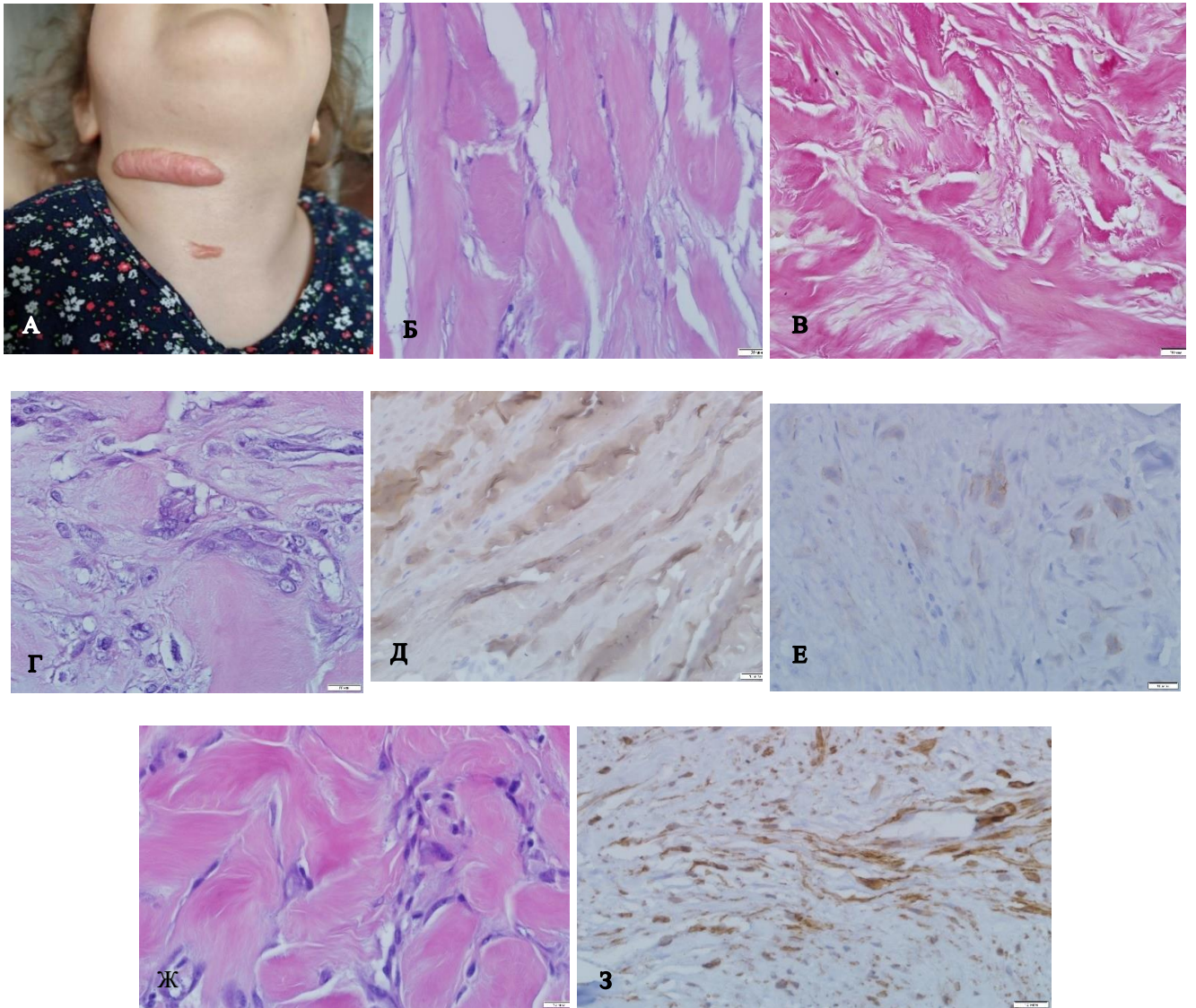


Рисунок 3 – Келоидные рубцы. А – пациентка с келоидным рубцом в области шеи. Б – зрелый рубец. Хаотично расположенные грубые, гиалинизированные коллагеновые волокна. Окраска Г-Э. В – зрелый рубец. Хаотично расположенные грубые, гиалинизированные коллагеновые волокна, окрашенные в красный цвет. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Г – зрелый рубец. Гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки на территории рубца. Окраска Г-Э. Д – зрелый рубец. Грубые волокна, содержащие коллаген I в рубцовой ткани. Е – зрелый рубец. MMP1 в макрофагах остеокластоподобных клетках в рубцовой ткани. Ж – незрелый рубец с воспалительной инфильтрацией. Окраска Г-Э. З – незрелый рубец. SMA1-положительные миофибробласты среди клеток инфильтрата

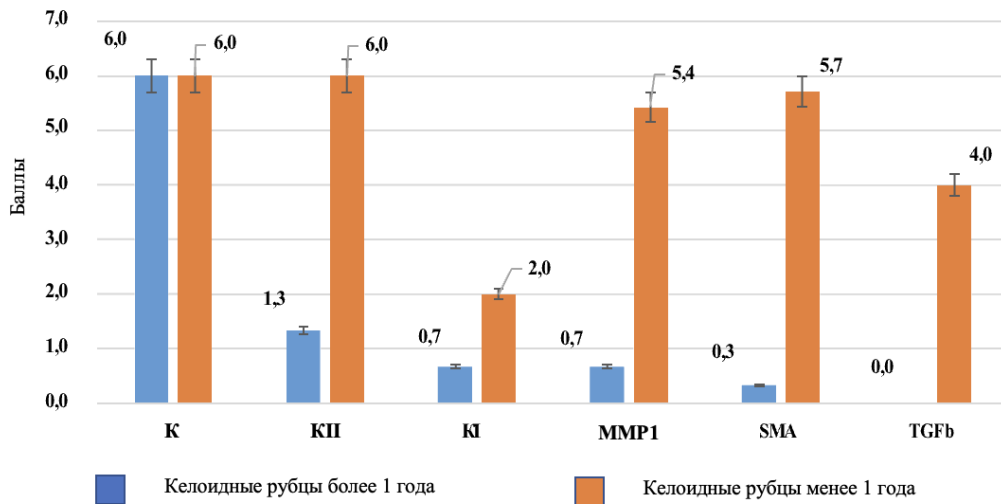


Рисунок 4 – Иммуногистохимическая характеристика келоидных рубцов

Сравнительный клиничко-морфологический анализ келоидных и гипертрофических рубцов по нашим данным и данным литературы позволяет нам выдвинуть гипотезу об их патогенетических особенностях, а также охарактеризовать различия между зрелыми (сформированными) и незрелыми (несформированными) рубцами одного вида, что отражает особенности процессов неполной репарации при их образовании (Рисунок 5).

Патогенез келоидных рубцов связан с активацией фибробластических и миофибробластов в ходе репарации раны, с продукцией ими экстрацеллюлярного матрикса с явлениями гиалиноза, со значительным преобладанием коллагенов I типа над коллагеном III типа. В результате формируется труднодеградируемая рубцовая ткань, о чем свидетельствует развитие реакции с остеокластоподобными клетками, продуцирующими MMP1, что оказывается не эффективным в келоидных рубцах. При анализе литературных источников данные по остеокластоподобным элементам описываются лишь в единичных работах при расположении рубцов на теле, локализации в области головы и шеи нами не встречалась.

В патогенезе гипертрофических рубцов имеет значение TGF-β сигнальный путь, о чем свидетельствует высокая продукция TGF-β макрофагами и миофибробластами, что мы не наблюдали в келоидных рубцах. Неэффективность продукции MMP1 макрофагами заканчивается формированием гипертрофического рубца. При этом формируется рубцовая ткань с накоплением коллагена, с гораздо меньшим преобладанием коллагена I типа над III типом по сравнению с келоидными рубцами.

В гипертрофических рубцах, в отличие от келоидных, соотношение коллагена I и III типа меньше, он распространяется в прилежащие ткани, не разрушая сосуды, придатки кожи и сохраняя эластину. В репаративном процессе большую роль играют TGF-β. В незрелых гипертрофических рубцах отмечается более выраженная воспалительная реакция, большое количество миофибробластов и макрофагов, продуцирующих незначительные количества MMP1

и активирующие неоангиогенез. Следует подчеркнуть особую роль TGF- β . Этот фактор играет важную роль в формировании кожных рубцов и является многофункциональным медиатором, который регулирует пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию и миграцию различных клеток, таких как макрофаги, активированные Т- и В-клетки, незрелые гемопоэтические клетки, нейтрофилы и дендритные клетки.

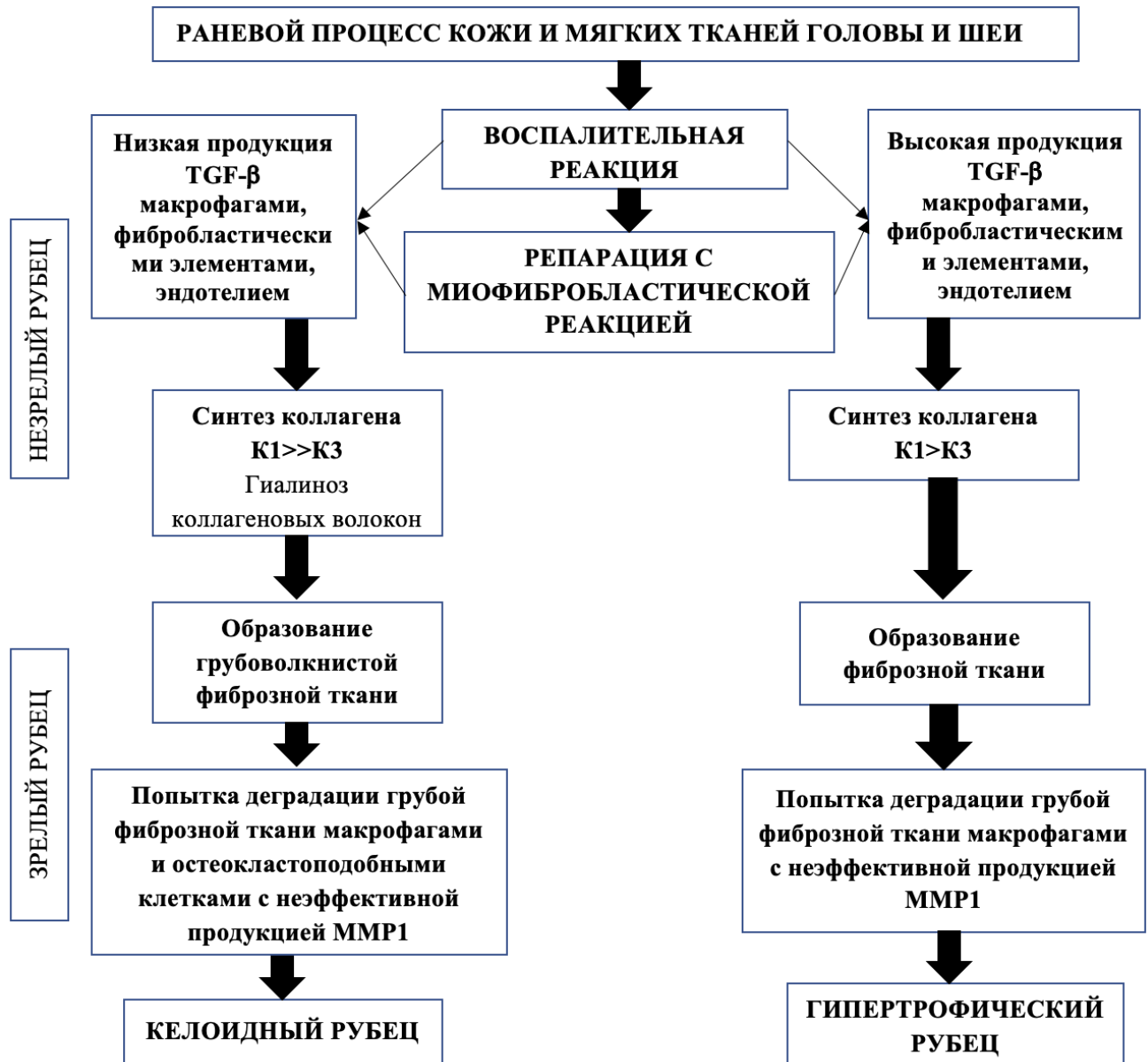


Рисунок 5 – Сравнительный патогенез келоидных и гипертрофических рубцов головы и шеи

Надсемейство трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) является важным медиатором восстановления тканей. Каждая изоформа TGF- β может оказывать различное влияние на заживление ран, которое может зависеть от контекста. В частности, TGF- β 1 может способствовать фиброзу ран у взрослых, в то время как TGF- β 3 может способствовать уменьшению образования рубцов и предотвратить рубцевание в келоидных рубцах.

По результатам гистологических и иммуногистохимических исследований патологических рубцовых деформаций нами был разработан алгоритм морфологической диагностики. Данный алгоритм является систематизированным подходом, патогенетически обоснованным при выборе тактики лечения патологических рубцов.

Результаты комплексного исследования клинко-морфологического и ИГХ особенностей исследования рубцовой ткани позволяют точно верифицировать тип рубца, его стадию развития и степень зрелости. Кроме того, выраженность воспалительной реакции и ангиогенеза, а также особенности накопления коллагена, эластики, MMP, TGF- β и наличие или отсутствие остеокластоподобных клеток в рубцовой ткани может быть положено в основу разработки новых методов патогенетической терапии. Проведение гистологического и иммуногистохимического исследований рубцовой ткани позволяет увидеть целостную картину выявленной патологии и подобрать соответствующее лечение, что имеет большое практическое значение в прикладной медицине.

Патогенетический алгоритм лечения рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи с применением хирургического, криолазерного, лазерного и лечения методом липофилинга

Анализ накопленного опыта позволил нам разработать алгоритм лечения рубцов, представленный ниже (Рисунок 6). основополагающими факторами данного алгоритма явился тщательный анализ патоморфологических и ИГХ-исследований конкретного пациента с определением сроков формирования рубцовой ткани с момента травмы или операции, распространенности и локализации рубцовой деформации и индивидуальных особенностей пациента. Анализ проведенных исследований методами патоморфологических и иммуногистохимических исследований позволил нам разработать алгоритм лечения рубцовых деформаций в области головы и шеи. Учитывая разработанный нами патоморфологический алгоритм лечения, у зрелых гипертрофических рубцов были следующие показатели: коллаген I и III типов в соотношении 6:3,6, α -SMA-положительные миофибробласты, TGF- β ; у незрелых – более выражены реакции воспаления, неоангиогенеза, большое количество миофибробластов и MMP1, коллаген I и III типов в равных соотношениях (заявка на патент 2023104377 от 27.02.2023).

В зрелых келоидных рубцах определялось: соотношение коллагена I к III – 6:1,3, единичные α -SMA-положительные миофибробласты, низкий уровень MMP1, не определялась экспрессия TGF- β . В незрелых келоидных рубцах – коллаген I, III, IV типов в соотношении 6:3:2, дополнительно определялись воспалительные изменения, α -SMA-положительные миофибробласты (заявка на патент 20233108726 от 06.04.2023). Применение

патоморфологического и иммуногистохимического алгоритма обследования пациентов с различными типами рубцовых деформаций позволило определить степень зрелости рубцовой ткани и на основании этого дифференцированно подходить к выбору метода лечения рубцовой деформации.

Сроки проведения хирургического лечения учитывались индивидуально и опирались на данные гистологических и иммуногистохимических методов исследования после проведения панч-биопсии, т. к. у каждого пациента сроки окончательного формирования РД были разные.

По стандартным методикам хирургического лечения нами было прооперировано 44 пациента со сформированным гипертрофическим типом рубцовой деформации мягких тканей головы и шеи, при этом зрелость рубца мы определяли, исходя из патогенетического алгоритма диагностики на основании данных гистологии и ИГХ-исследований.

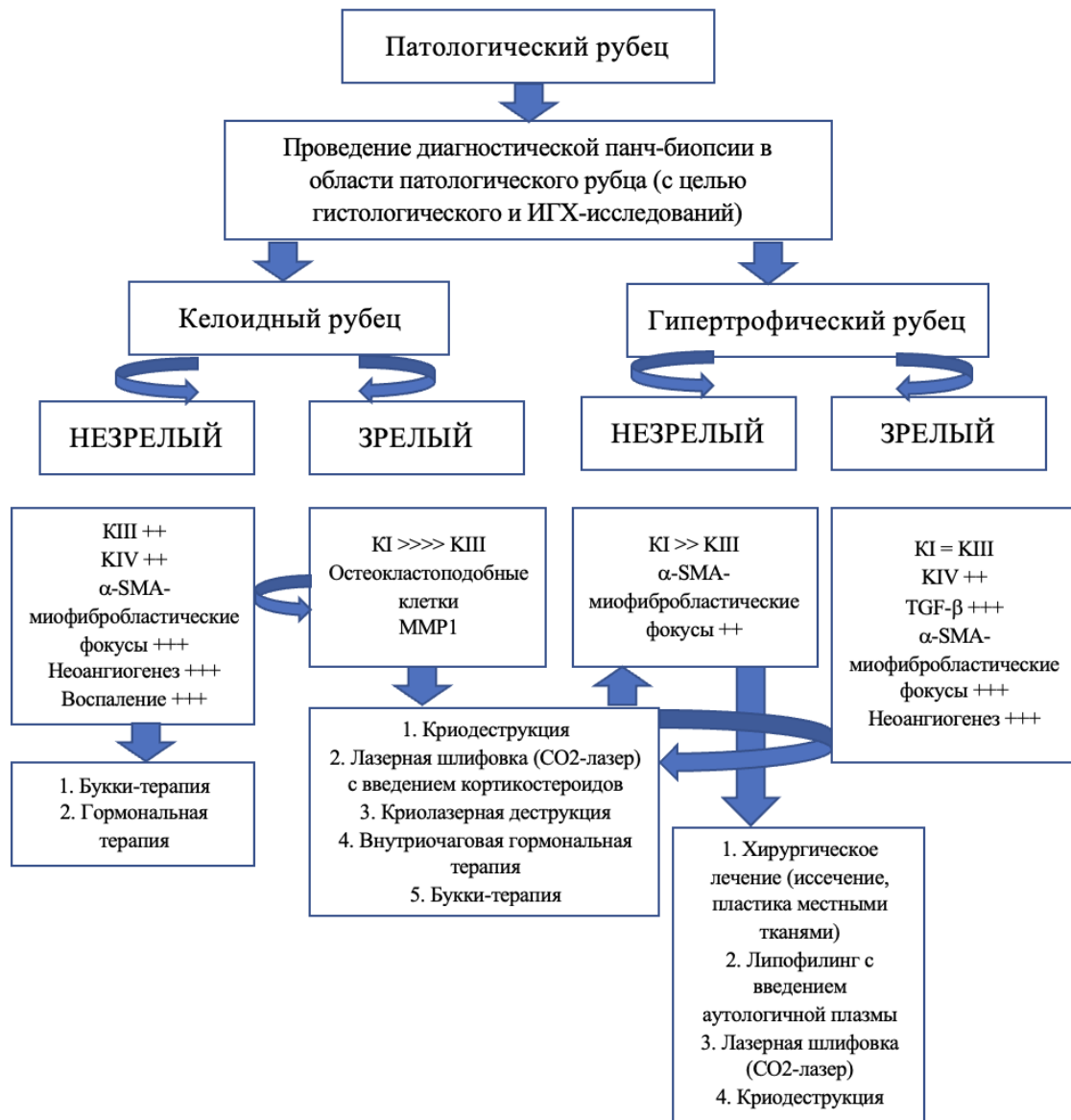


Рисунок 6 – Патогенетический алгоритм лечения патологических рубцов на основании анализа гистологических и иммуногистохимических показателей рубцовой ткани

В зависимости от типа рубцовой ткани и сроков ее формирования, а также локализации, объема пораженных тканей были использованы традиционные реконструктивно-восстановительные операции под местной анестезией или эндотрахеальным наркозом. Хирургическое лечение осуществлялось следующими методами (Таблица 1).

Таблица 1 – Методики хирургического лечения рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи

№	Методики хирургического лечения	N=44	%
1	Полное иссечение с пластикой местными тканями	25	56,9
2	Этапное иссечение с пластикой местными тканями (с интервалом в 6 месяцев)	5	11,4
3	Хирургическое иссечение со свободной кожной пластикой	2	4,5
4	Иссечение с использованием экспандера	2	4,5
5	Иссечение с использованием кожно-подкожно-жирового ротационного лоскута	10	22,7
Всего		44	100%

У 45 пациентов с выраженной рубцовой деформацией мягких тканей в области головы и шеи с гипертрофическими рубцами после определения степени созревания рубцовой ткани, учитывая патоморфологические показатели, проводили метод реконструктивно-восстановительной хирургии по предложенной методике липофилинга с введением аутологичной плазмы (Патент РФ на изобретение 2722050 от 26.05.2020). В первую очередь нами были определены размеры дефекта рубцовой деформации, а по ним определяли объем дефекта в мл³. По предлагаемому способу объем жировой ткани для устранения дефекта, учитывая способность жира к резорбции увеличивали на 10%, поэтому необходимый объем введенной жировой ткани определялся в мл³ и был на 10% больше от исходной величины. Лечение проходило в условиях операционной под местной анестезией. Проводилась инфильтрация кожно-подкожно-жировой клетчатки в нижнем отделе передней брюшной стенки ниже пупка по белой линии живота на участке высотой 10 см.

Объем вводимой анестезии учитывался индивидуально и состоял из физиологического раствора, 1% адреналина, ропивакаина 100 мг/мл. После инфильтрации производили забор жировой ткани, которая затем центрифугировалась в течение 1,5 минут на скорости 3000 оборотов в минуту. При этих оборотах обеспечивался минимальный контакт липоасpirата с воздухом, минимум трансфера из системы в систему.

Для введения жира была использована техника micro-grafts с послойным ретроградным введением без сопротивления. На этапе введения было выдержано строгое соблюдение принципа FTF (fat to fat) и FTM (fat to muscle). Пересажаваемый жир распределяли в дефекте в один

горизонтальный слой с ограниченной емкостью 2-мм каналов и необходимостью соблюдения не меньшего расстояния между ними, чтобы не компрометировать васкуляризацию реципиентного ложа. Границы зоны введения раздвигали за счет проведения липофилинга в три слоя.

Расстояние между слоями по вертикали должно быть достаточным для сохранения васкуляризированной прослойки реципиентных тканей между ними.

Сразу после завершения операции чрезкожно в введенный жир осуществляли инъекции плазмы, обогащенной факторами роста, в 7 точках, размещенных в шахматном порядке на расстоянии 1 см. Общий объем плазмы высчитывался индивидуально исходя из расчета 0,1 мл на один шаг, при этом, исходя из зоны западения этого дефекта, глубина инъекций составила 1 см. В случае необходимости инъекции через 1,5 месяца повторяли.

Все этапы операции были направлены на улучшение приживаемости жира. В послеоперационном периоде наносились повязки и стрипы на места проколов и назначали периоперационную противовоспалительную и обезболивающую терапию. Неприемлемым для послеоперационного периода считалось применение холода, давления и массажа реципиентной зоны.

После проведения панч-биопсии и определения типа и сроков формирования рубцовой ткани *криолазерное лечение* проводили 44 пациентам с незрелыми гипертрофическими и 55 с незрелыми келоидными рубцовыми деформациями мягких тканей головы и шеи. На данный способ лечения получен Патент РФ №2744669 от 12.03.2021.

Широкому распространению лазерного лечения способствовали щадящий характер воздействия и минимальная кровопотеря. Под сухой коагуляционно-некротической корочкой, препятствующей инфицированию очага, процессы регенерации протекают быстрее, но при этом на ране остается обожженный слой, рана долго эпителизируется, образуется струп, который препятствует прохождению лазерного излучения вглубь, а возникающий дефект ткани не восполняется в ходе заживления. При комбинированном применении последовательно криодеструкции и лазера за счет криодеструкции происходит ликвидация всех перечисленных выше недостатков лазерного воздействия. Во всех случаях в результате криолазерного лечения гипертрофических и келоидных рубцов, зона замораживания не успевает заметно уменьшиться от теплового лазерного воздействия, и рубцовая ткань удаляется единым замороженным блоком. Поэтому для повышения эффективности лечения и улучшения эстетических результатов нами был разработан новый способ лечения гипертрофических и келоидных рубцов кожи головы и шеи. Способ обеспечивал минимальное инвазивное вмешательство с последующим консервативным лечением, что способствовало получению достаточного эстетического результата без повторных операций. Это позволяло избежать атрофии тканей в области

криолазерной деструкции рубца, поскольку удавалось определить адекватное количество удаляемых тканей, и, тем самым, исключить риск рецидивов, особенно у келоидных рубцов.

Способ позволял скорректировать зону гипертрофического или келоидного рубца за счет однократной криолазерной деструкции, что, в свою очередь, позволяет оптимизировать лечение больных с данными рубцами.

Способ обеспечивает получение наиболее точной коррекции различных объемов выступающих рубцовых тканей с хорошим косметическим результатом и позволяет уменьшить угрозу поражения кожи, которая может возникнуть при условии многократного локального использования как жидкого азота, так и лазера.

Для осуществления криолазерной деструкции патологических рубцов под местной анестезией (5 мл ропивакаина 100 мг/мл) мы проводили однократное криовоздействие на рубцовую ткань со скоростью охлаждения наконечника 220°C/мин и температурой на рабочей части наконечника 180°C, экспозицией 15–20 сек. методом криораспыления аппаратом КР-02 или контактным способом аппаратом КРИО-05. Криовоздействие на рубцовую ткань осуществляли с захватом прилегающих участков интактных тканей шириной 0,5–1 мм. Не дожидаясь оттаивания, выполняли лазерное иссечение замороженного рубца световым скальпелем углекислого лазера. Мы использовали лазерный хирургический аппарат ЛХК – 20-01 «Ланцет-2».

Таким образом, мы выполняли удаление рубцовой ткани с сохранением контуров в области расположения рубцов. Лазерная обработка проходит по принципу смещаемого контакта. Это позволяет также уменьшить угрозу поражения кожи, которая может возникнуть при условии многократного локального использования как жидкого азота и в особенности лазера. После операции на ложе удаленного рубца мы осуществляли восстанавливающую терапию до момента заживления раны. В качестве восстанавливающей терапии мы проводили введение в ложе рубца инъекций плазмы, обогащенной факторами роста, объемом 0,1 мл на глубину 0,5 см, точно на расстоянии 0,5–1,0 см друг от друга. Полная эпителизация раны наступала через 2–3 недели. Всех пациентов наблюдали амбулаторно в течение 1 года после операции.

Лазерное лечение с введением кортикостероидов проводили 43 пациентам с незрелыми гипертрофическими и келоидными рубцовыми деформациями мягких тканей головы и шеи.

Лазерная деструкция заключается в полном или частичном удалении рубцово-измененной ткани с помощью СО₂ лазера (ЛХК – 20-01 «Ланцет-2») с целью выравнивания рельефа (Рисунок 48). Учитывая высокий процент рецидивов (гипертрофический рубец 30–65%, келоидный – 55–75% случаев), особенно в отношении келоидных рубцов, данный метод не всегда эффективен.

Мы работали установкой с длиной волны 10,6 мкм в непрерывном режиме мощностью 3–6 Вт. Резекция краев рубцовой ткани производилась сфокусированным лазерным лучом с

минимальным воздействием на окружающие ткани и без глубоких клеточных повреждений по периферии раны. Таким образом, мы выполняли послойное испарение рубцовой ткани с сохранением контуров в области расположения рубцов. Лазерная обработка проходила по принципу смещаемого контакта. Это позволяло также уменьшить угрозу поражения кожи, которая может возникнуть при условии многократного локального использования лазера. Продолжительность и число процедур лазерной деструкции зависели от вида и стадии развития рубца и не превышали 1–2 мин. Полная эпителизация наступала через 7–10 дней.

Результаты лечения пациентов с рубцовыми деформациями мягких тканей головы и шеи с учетом патогенетически обоснованного алгоритма диагностики

Результаты лечения гипертрофических рубцовых деформаций. Мы оценивали ближайшие и отдаленные результаты лечения в группе со зрелыми (ЗГР) и незрелыми (НГР) гипертрофическими рубцами по разработанной нами *четырёхбалльной системе*.

Результаты лечения гипертрофических РД представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Результаты лечения гипертрофических рубцовых деформаций через год

№	Результат/ Группа	ЗГР Хирургическое лечение (1)		ЗГР Липофилинг с введением аутологичной плазмы (2)		НГР Криолазерное лечение (3)		НГР Лазерное лечение с введением кортикосте- роидов (4)		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	Хороший	20	11,4	36	20,5	28	15,9	25	14,2	109	62
2	Удовлетво- рительный	20	11,4	6	3,4	14	8	12	6,8	52	29,5
3	Неудовлетво- рительный	3	1,7	2	1,1	2	1,1	4	2,3	11	6,2
4	Отсутствие результата	1	0,5	1	0,5	-	-	2	1,1	4	2,3
	Всего	44	25	45	25,5	44	25	43	24,5	176	100

Как видно из Таблицы 2, у пациентов со зрелыми гипертрофическими рубцами хороший и удовлетворительный результаты при хирургическом методе лечения получены в 22,8%. При этом, у 3 пациентов (1,7%) был результат неудовлетворительный с рецидивом гипертрофического рубца, подтвержденным гистологически. У одного пациента в 0,5% отмечали отсутствие результата.

У пациентов со зрелыми гипертрофическими рубцами методом липофилинга был получен хороший результат лечения в 20,5% у 36 пациентов, удовлетворительный результат был в 3,4%

у 6 пациентов, рецидив рубца в группе лечения липофилингом был у 2 пациентов в 1,1%, у 1 пациента в 0,5% было отсутствие результата.

У пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами методом криолазерного лечения у 28 пациентов в 15,9% случаях был хороший результат, в 8% удовлетворительный у 14 больных, у 2 пациентов (1,1%) – неудовлетворительный с рецидивом рубца.

У пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами, которым проводилось лазерное лечение с введением кортикостероидов, хороший результат при лечении гипертрофических рубцовых деформаций был в 14,2% у 25 больных, удовлетворительный в 6,8% у 12 пациентов, неудовлетворительный был у 4 пациентов в 2,3%, у 2 пациентов мы отмечаем отсутствие результата.

В группе с гипертрофическими рубцовыми деформациями хороший результат был достигнут в 62% случаях у 109 пациентов, удовлетворительный в 29,5% у 52 пациентов, неудовлетворительный с рецидивом рубца в 6,2%. Отсутствие результата лечения было у 4 пациентов (2,3%).

В случае возникновения рецидива гипертрофической рубцовой деформации в отсроченном периоде в разные сроки в зависимости от локализации и размеров пациенту была предложена коррекция с помощью криолазерного метода с получением в последующем удовлетворительного результата. При хорошем результате, в случаях если пациент был неудовлетворен эстетическим компонентом рубцовой ткани, мы предлагали проведение лазерной шлифовки в один или несколько этапов по показаниям.

В результате проведенного лечения методом липофилинга с введением аутологичной плазмы у больных со зрелыми гипертрофическими РД все клинические показатели достоверно снижались к концу лечения. Данные методы оказывали статистически значимое влияние преимущественно на субъективные ощущения и определяли тенденцию к уменьшению интенсивности клинических симптомов. Этот метод может быть рекомендован пациентам со сформированными гипертрофическими РД мягких тканей головы и шеи.

Учитывая влияние рубцовых деформаций на все сферы жизни респондентов, участвующих в данном исследовании, показатели, которые приводили к значимому улучшению качества жизни уже через месяц, говорили о значимой эффективности криолазерного лечения у пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцовыми деформациями.

Поэтому пациентам со зрелыми гипертрофическими рубцами целесообразно назначать методы хирургические и метод липофилинга, пациентам с незрелыми – метод криолазерного лечения или лазерное лечение с введением кортикостероидов.

Нецелесообразно применять хирургические методы лечения для несформированных гипертрофических РД, так как это приводит к развитию рецидива и усугублению клинической картины. Поэтому в таких случаях хорошо подходят криолазерное и лазерное лечение.

Применение патогенетически разработанного алгоритма диагностики и лечения патологических рубцов с учетом данных гистологических и иммуногистохимических исследований позволяет достигнуть хорошие и удовлетворительные результаты без продолженного роста гипертрофического рубца в 91,5% случаях.

На основании *оценки клинической картины* нами была установлена статистически достоверная разница у 176 пациентов до лечения в четырех пролеченных группах. При анализе показателей цвета и микрорельефа РД достоверная разница также была выявлена у гипертрофических рубцовых деформаций через 1 месяц после лечения. Через 1 год после проведенного лечения мы наблюдали статистически достоверную разницу по показателю цвета рубцовой ткани.

Общий индекс рассчитывали после суммирования всех баллов, максимальное значение соответствовало 1056 балла, минимальное – 0 баллов в группах с 44 больными. В соответствии с клиническими симптомами по степеням тяжести проводили расчет на 4 группы пациентов с ЗГР и НГР гипертрофическими рубцами с разными методами лечения следующим образом:

- 350–400 баллов – легкое течение рубцовых деформаций;
- 401–750 баллов – средняя степень тяжести;
- более 750 баллов – тяжелое течение (Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка степени тяжести гипертрофических рубцовых деформаций по клинической шкале симптомов до, через месяц и год после лечения

№	Степень тяжести	До лечения				Через 1 месяц				Через 1 год			
		ЗГР Хирургическое лечение – 1; ЗГР Липофилинг с введением аутологичной плазмы – 2; НГР Криолазерное лечение – 3; НГР Лазерное лечение с введением кортикостероидов – 4											
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Легкая	-	-	-	-	-	-	-	-	359	272	310	386
2	Средняя	705	705	727	716	512	513	520	518	-	-	-	-
3	Тяжелая	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

После применения хирургического лечения по стандартным методикам у пациентов с ЗГР отмечалась выраженная положительная динамика в 1,4 раза в отношении всех клинических симптомов уже через месяц после лечения. Через год показатели клинической шкалы симптомов в группе с хирургическим лечением были улучшены в 1,9 раз. В группе с ЗГР после липофилинга отмечалась выраженная положительная динамика в 1,4 раза через месяц после лечения и в 2,6 раз через год. У пациентов, которым было проведено криолазерное лечение в группе с НГР,

клинические показатели улучшились в 1,4 раза, через год в 2,3 раза. У пациентов, которым было проведено лазерное лечение с введением кортикостероидов в группе НГР, клинические показатели улучшились в 1,4 раза, а через год – в 1,8 раз.

Показатели клинической шкалы симптомов в группе с ЗГР улучшились в 1,4 раза через месяц после разных методов лечения и в 2,1 раза через год.

Применяя стандартные хирургические методики, был выявлен регресс основных клинических характеристик рубцов кожи, достоверно ($p < 0,05$) отличавшийся от динамики аналогичных признаков до лечения. Основные изменения по шкале симптомов до и через год после хирургического лечения были в цветовых показателях рубцовой ткани, вовлечении в процесс подлежащих тканей, тесте на растяжение.

Наибольшие улучшения клинических параметров рубцовых деформаций в ходе лечения зарегистрированы у пациентов с ЗГР после липофилинга и введения аутологичной плазмы по вновь предложенному методу.

Для оценки качества жизни нами оценивались критерии по стандартному дерматологическому вопроснику – ДИКЖ. Он заполнялся самостоятельно пациентами на приемах до лечения, через 1 месяц и 1 год после обращения (отдаленные результаты наблюдений).

При исследовании качества жизни у пациентов с гипертрофическими РД в четырех группах, до начала курса лечения выявлено существенное снижение субъективной оценки благополучия респондентов и их удовлетворенности условиями жизни. Уже через месяц после лечения по показателям: уверенность в повседневной жизни, на работе, в быту, при совершении покупок, на учебе, общении с родственниками и друзьями – было выявлено значимое по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$) улучшение качества жизни пациентов при всех 4 методах лечения.

Через год после лечения выявлено значимое по сравнению с исходными показателями и показателями групп сравнения ($p < 0,05$) улучшение качества жизни пациентов во всех группах.

Общий индекс ДИКЖ рассчитывали после подсчета суммы всех баллов, максимальное значение у 1 пациента соответствовало 30 баллам, минимальное – 0 баллов. В соответствии с индексом ДИКЖ по степеням тяжести проводили расчет на пациентов всех групп следующим образом:

- 300–350 баллов – легкое течение рубцовых деформаций;
- 351–704 баллов – средняя степень тяжести;
- более 705 баллов – тяжелое течение (Таблица 4).

Таблица 4 – Оценка степени тяжести гипертрофических рубцовых деформаций по ДИКЖ до, через месяц и год после лечения

№	Степень тяжести	До лечения				Через 1 месяц				Через 1 год			
		ЗГР Хирургическое лечение – 1; ЗГР Липофилинг с введением аутологичной плазмы – 2; НГР Криолазерное лечение – 3; НГР Лазерное лечение с введением кортикостероидов – 4											
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Легкая	-	-	-	-	-	-	-	-	100	23	41	105
2	Средняя	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Тяжелая	1116	1050	952	936	1025	1017	899	899	-	-	-	-

Была выявлена значимая корреляция между показателями опросника ДИКЖ во всех группах до лечения ($p < 0,05$).

В вопросах, связанных с контактами с окружающими, активным отдыхом, физкультурой, спортом, работой или учебой, определялись идентичные ответы во всех группах как до, так и через 1 месяц, и 1 год после хирургического лечения. Это свидетельствует об идентичности вопросов при анкетировании пациентов с различными типами рубцовых деформаций. Такая же тенденция наблюдалась в опроснике касательно общения и времяпрепровождения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами и интимной жизнью, что свидетельствует о снижении качества жизни пациентов данных групп до и через месяц после лечения. При этом наблюдается статистически достоверная разница между всеми группами со ЗГР и НГР до и на разных этапах хирургического лечения. Также в группах до и через 1 год после лечения при гипертрофических рубцах разница по ДИКЖ была у пациентов со ЗГР после хирургического лечения в 11,2 раз выше, после проведения липофилинга с введением аутологичной плазмы в 45,6 раз. В группе с НГР после криолазерного лечения показатели улучшились в 23,2 раза, после лазерного лечения с введением кортикостероидов в 8,9 раз. Это свидетельствует о том, что шкала качества жизни после лечения была лучше в группе с ЗГР с липофилингом и НГР после криолазерного лечения. У пациентов всех групп до и через 1 год после хирургического лечения наблюдалась также достоверная разница изменения опросника качества жизни в 11,2 раза, что свидетельствует о высокой эффективности хирургического лечения по стандартным хирургическим методикам у пациентов со ЗГР и повышении всех показателей опросника индекса качества жизни ($p < 0,05$).

Показатели ДИКЖ в группе с НГР улучшились в 1,5 раза через месяц после разных методов лечения и в 15 раз через год после проведения лечения ($p < 0,05$).

Применяя метод липофилинга, был выявлен регресс основных клинических характеристик рубцов кожи, достоверно ($p < 0,05$) отличавшийся от динамики аналогичных признаков до лечения.

Наибольшие изменения клинических параметров рубцов в ходе лечения были зарегистрированы у пациентов с гипертрофическими рубцами после криолазерного лечения и лечения методом липофилинга.

Для современных пациентов не менее важным аспектом являются сроки адаптации после лечения. Учитывая влияние рубцовых деформаций на все сферы жизни респондентов, участвующих в данном исследовании, показатели, которые приводят к значимому улучшению ДИКЖ уже через месяц, говорят об эффективности лечения по предложенному способу у пациентов с гипертрофическими рубцовыми деформациями.

При анализе клинической шкалы симптомов ДИКЖ в 4 группах со ЗГР и НГР при хирургическом лечении мы наблюдали улучшение показателей до и через год после лечения. В случае вновь предложенного метода лечения липофилинга у пациентов с ЗГР улучшение показателей опросников наступало уже через 1 месяц после, что говорит о потенциальных возможностях метода липофилинга с введением аутологичной плазмы по схеме в наиболее оптимальные сроки и улучшение качества жизни во всех сферах. Это позволит пациентам с рубцовыми деформациями в области головы и шеи не только быть активными в рабочее время, но и в личной жизни, при контакте с близкими людьми, что в целом дает гармонизирующее психологическое состояние и активную жизненную позицию.

При анализе клинических показателей шкалы симптомов ДИКЖ в пролеченных группах наблюдали значимое улучшение у пациентов с НГР после криолазерной деструкции, в группе со ЗГР после применения липофилинга до и через год после лечения.

Применение панч-биопсии с последующей оценкой клинико-морфологических параметров на основании различных типов реакций: остеокластической, воспалительной, миофибробластических элементов α -SMA, неоангиогенеза, преобладание различных типов коллагенов, TGF- β , MMP1 – позволяет индивидуально проанализировать сроки завершенности процессов в рубцовой ткани. После такого анализа выбор метода лечения рубцовых деформаций является систематизированным и позволяет добиться более эффективных результатов.

Результаты лечения келоидных рубцовых деформаций. Мы оценивали ближайшие и отдаленные результаты лечения в группе со зрелыми (ЗГР) и незрелыми (НГР) келоидными рубцами по разработанной нами четырехбалльной системе. Результаты лечения келоидных РД представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Результаты лечения гипертрофических рубцовых деформаций через год

№	Результат/ Группа	НКР Криолазерное лечение (5)		ЗКР Криолазерное лечение (6)		НКР Лазерное лечение с введением кортикосте- роидов (7)		ЗКР Лазерное лечение с введением кортикосте- роидов (8)		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	Хороший	18	16,4	12	10,9	12	10,9	10	0,9	52	47,3
2	Удовлетво- рительный	17	15,5	4	3,6	18	16,4	4	3,6	43	39,1
3	Неудовлетво- рительный	1	0,9	2	1,8	4	3,6	5	4,5	12	10,9
4	Отсутствие результата	-	-	1	0,9	2	1,9	-	-	3	2,7
	Всего	36	32,8	19	17,2	36	32,8	19	17,2	110	100

Как видно из Таблицы 5, у пациентов со зрелыми келоидными рубцами хороший и удовлетворительный результаты получены в 27,3%. При этом, у 7 пациентов (6,4%) был результат неудовлетворительный с рецидивом келоидного рубца, подтвержденным гистологически. У одного пациента в 0,9% отмечали отсутствие результата.

У пациентов с НКР методом криолазерного лечения у 35 пациентов в 31,8% случаях был хороший и удовлетворительный результаты, в 8% у 14 больных, у 2 пациентов (1,1%) – неудовлетворительный с рецидивом рубца.

У пациентов с келоидными рубцовыми деформациями после проведения панч-биопсии и на основании разработанного алгоритма мы получили стабильные результаты (хорошие и удовлетворительные) в 86,4% случаях у 95 пациентов. Неудовлетворительные в 10,9% и отсутствие результата в 2,7%.

Поэтому пациентам со зрелыми келоидными рубцами целесообразно назначать методы лазерной деструкции с введением кортикостероидов, а для НКР данный метод лечения будет менее эффективным. Пациентам с НКР более целесообразно применение криолазерной деструкции.

Применение патогенетически разработанного алгоритма диагностики и лечения патологических рубцов с учетом данных гистологических и иммуногистохимических исследований позволяет достигнуть хорошие и удовлетворительные результаты без продолженного роста келоидного рубца в 86,4% случаях.

Результаты исследования *динамики клинических показателей* у пациентов с келоидными рубцами до лечения, через месяц и год представлены показали статистически достоверную разницу у 110 пациентов до лечения в четырех обследованных группах. До лечения была

выявлена статистически достоверная разница у пациентов со зрелыми и незрелыми келоидными рубцами в размерах рубцовых тканей, микрорельефе, наличии или отсутствии телеангиоэктазий, вовлечении в процесс окружающих тканей, наличие зуда болезненности.

Через месяц после проведенного лечения статистически достоверная разница была выявлена только в размерах рубцовых тканей, наличии или отсутствии телеангиоэктазий, вовлечении в процесс окружающих тканей и расположении вблизи жизненно важных органов.

Через год после лечения статистически достоверная разница определялась в показателях размеров рубцовой ткани, цвете, тесте на растяжение, вовлечении в процесс подлежащих тканей.

Общий индекс рассчитывали после подсчета суммы всех баллов, максимальное значение соответствовало 1320 балла, минимальное – 0 баллов в группах с 55 больными. В соответствии с клиническим симптомами по степеням тяжести проводили расчет на 4 группы пациентов с келоидными рубцовыми деформациями с разными методами лечения следующим образом:

- 350–400 баллов – легкое течение рубцовых деформаций;
- 401–750 баллов средняя степень тяжести;
- более 750 баллов – тяжелое течение (Таблица 6).

У пациентов с келоидными рубцовыми деформациями все клинические показатели до лечения относят 72 пациента с незрелыми келоидными рубцами по балльной градации в группу средней тяжести проявлений заболевания. Группу со сформированными келоидами у 38 пациентов относят к более легкому течению и проявлению рубцов. Через месяц после криолазерного и лазерного лечения клинические показатели у зрелых рубцов улучшились в 1,4 раза, а через год в отношении всех клинических симптомов отмечалась выраженная положительная динамика в 2,5 раз.

Таблица 6 – Оценка степени тяжести келоидных рубцовых деформаций по клинической шкале симптомов до, через месяц и год после лечения

№	Степень тяжести	До лечения				Через 1 месяц				Через 1 год			
		ЗКР Криолазерное лечение – 5; ЗКР Лазерное лечение с введением кортикостероидов – 6; НКР Криолазерное лечение – 7; НКР Лазерное лечение с введением кортикостероидов – 8											
		5	6	7	8	5	6	7	8	5	6	7	8
1	Легкая	363	345	-	-	238	258	-	-	110	168	202	285
2	Средняя	-	-	693	738	-	-	547	605	-	-	-	-
3	Тяжелая	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Уже через месяц после применения криолазерного лечения и лазерного лечения клинические показатели улучшились в 1,3 раза у пациентов с НКР и ЗКР. При этом в группе с НКР клиническая картина улучшились вдвое по сравнению с показателями до лечения, а в группе

с криолазерным в 2,9 раза, что свидетельствует о более высокой эффективности данного метода в отношении зрелых келоидных рубцовых деформаций.

Показатели шкалы клинической оценки симптомов в группе со зрелыми келоидными рубцами улучшились в 1,4 раза через месяц после разных методов лечения и в 2,5 раза через год после проведения лечения ($p < 0,05$).

При исследовании *качества жизни* у пациентов с келоидными рубцовыми деформациями в двух группах до начала лечения выявлено существенное снижение субъективной оценки благополучия респондентов и их удовлетворенности условиями жизни.

Уже через месяц после лечения по показателям: уверенность в повседневной жизни, на работе, в быту, при совершении покупок, на учебе, общении с родственниками и друзьями – было выявлено значимое по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$) улучшение качества жизни пациентов при всех методах лечения.

Через год после лечения выявлено значимое по сравнению с исходными показателями и показателями групп сравнения ($p < 0,05$) улучшение качества жизни пациентов во всех группах.

Общий индекс рассчитывали после суммирования всех баллов, максимальное значение соответствовало 1650 баллов, минимальное – 0 баллов в группах с 55 больными. В соответствии с клиническим симптомами по степеням тяжести проводили расчет на 2 группы пациентов с келоидными рубцовыми деформациями с разными методами лечения следующим образом:

- 350–400 баллов – легкое течение рубцовых деформаций;
- 401–750 баллов – средняя степень тяжести;
- более 750 баллов – тяжелое течение (Таблица 7).

Таблица 7 – Оценка степени тяжести гипертрофических рубцовых деформаций по ДИКЖ до, через месяц и год после лечения

№	Степень тяжести	До лечения				Через 1 месяц				Через 1 год			
		ЗКР Криолазерное лечение – 5; ЗКР Лазерное лечение с введением кортикостероидов – 6; НКР Криолазерное лечение – 7; НКР Лазерное лечение с введением кортикостероидов – 8											
		5	6	7	8	5	6	7	8	5	6	7	8
1	Легкая	-	-	-	-	-	-	-	-	20	48	42	71
2	Средняя	479	480	-	-	420	468	-	-	-	-	-	-
3	Тяжелая	-	-	993	1002	-	-	904	953	-	-	-	-

Выявлена значимая корреляция между показателями опросника ДИКЖ во всех группах до лечения и после в сроки через месяц и год ($p < 0,05$).

На вопросы, связанные с контактами с окружающими, активным отдыхом, физкультурой, спортом, работой или учебой, определялись идентичные ответы во всех группах как до, так и через 1 месяц и 1 год после криолазерного и лазерного лечения. Это свидетельствует об

идентичности вопросов при анкетировании пациентов с различными типами рубцовых деформаций. Такая же тенденция наблюдалась в опроснике касательно общения и времяпрепровождения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами и интимной жизнью, что свидетельствует о снижении качества жизни пациентов данных групп до и через месяц после лечения. При этом наблюдается статистически достоверная разница между всеми группами с келоидными рубцами до и на разных этапах криолазерного и лазерного лечения с введением кортикостероидов по схеме. Также в группах до и через 1 год после лечения при зрелых келоидных рубцах разница по ДИКЖ была у пациентов после криолазерного лечения в 57 раз, после проведения лазерного лечения с введением кортикостероидов в 24,2 раза. Это свидетельствует о том, что шкала качества жизни после лечения была лучше в группе у пациентов со ЗКР после криолазерного лечения. У пациентов групп 5 и 6 до и через 1 месяц после лечения все показатели опросника ДИКЖ улучшились 3,1 раз, а через год в 33,8 раз. Это свидетельствует о высокой эффективности криолазерного и лазерного лечения у пациентов как со сформированными келоидными рубцовыми деформациями, так и несформированными.

Применяя метод криолазерного лечения, был выявлен регресс основных клинических характеристик рубцов кожи, достоверно ($p < 0,05$) отличавшийся от динамики аналогичных признаков до лечения.

Наибольшие изменения клинических параметров рубцов в ходе лечения были зарегистрированы у пациентов с незрелыми келоидными рубцами после криолазерного лечения. Лазерное лечение с введением кортикостероидов также было результативно, но у 10 пациентов с незрелыми рубцами возник рецидив келоидной деформации.

Показатели ДИКЖ в группе с незрелыми келоидными рубцами улучшились в 1,3 раза через месяц после разных методов лечения и в 33,8 раз через год после проведения лечения ($p < 0,05$).

При анализе клинической шкалы симптомов ДИКЖ в 2 группах с келоидными рубцовыми деформациями при лазерном и криолазерном лечении мы наблюдали улучшение показателей до и через год после лечения, особенно в группе с незрелыми рубцами.

Также в ряде случаев пациенты с хорошим результатом криолазерного лечения по шкалам ДИКЖ и шкале клинических симптомов относили себя к удовлетворительному результату – разная трактовка результатов пациента и хирурга, вероятно, в связи с завышенными ожиданиями от лечения. У пациентов после лазерного лечения с введением кортикостероидов были получены хороший и удовлетворительный результаты лечения в 81,9% у 45 пациентов. Неудовлетворительный результат с рецидивом рубца у был у 10 пациентов (18,1%).

В группе с келоидными рубцовыми деформациями хороший результат был достигнут в 55,4% случаях у 61 пациента, удовлетворительный в 33,7% у 37 пациентов, неудовлетворительный с рецидивом рубца в 10,9% у 12 пациентов.

В случае возникновения рецидива келоидной рубцовой деформации в отсроченном периоде в разные сроки после лазерного лечения в зависимости от локализации, размеров пациенту была предложена коррекция с помощью криолазерного метода с получением в последующем удовлетворительного результата. При хорошем результате, в случае если пациент был неудовлетворен эстетическим компонентом рубцовой ткани, мы предлагали проведение лазерной шлифовки или хирургической коррекции в один или несколько этапов по показаниям.

Таким образом, в 89,1% случаях были достигнуты хорошие и удовлетворительные результаты без продолженного роста келоидного рубца в группах со зрелыми и незрелыми рубцами.

В результате проведенного лечения методом криолазерного и лазерного лечения с введением кортикостероидов по схеме у больных с келоидными рубцовыми деформациями все клинические показатели достоверно снижались к концу лечения. Данные методы оказывали статистически значимое влияние преимущественно на субъективные ощущения и определяли тенденцию к уменьшению интенсивности клинических симптомов. Эти методы могут быть рекомендованы пациентам со зрелыми и незрелыми келоидными рубцами в области головы и шеи. При этом, криолазерное лечение в группе с незрелыми келоидными рубцами было более эффективно на 7,3%.

Учитывая влияние рубцовых деформаций на все сферы жизни респондентов, участвующих в данном исследовании, показатели, которые приводили к значимому улучшению качества жизни уже через месяц, говорили о значимой эффективности криолазерного лечения у пациентов с незрелыми келоидными рубцовыми деформациями.

Применение патогенетически разработанного алгоритма диагностики и лечения патологических рубцов с учетом данных гистологических и иммуногистохимических исследований позволяет достигнуть хорошие и удовлетворительные результаты без продолженного роста келоидного рубца в 86,4% случаях.

Таким образом, были проанализированы результаты лечения пациентов со зрелыми и незрелыми гипертрофическими и келоидными рубцовыми деформациями.

Применение панч-биопсии с последующей оценкой клинико-морфологических параметров на основании различных типов реакций: остеокластической, воспалительной, миофибробластических элементов α -SMA, неоангиогенеза, преобладания различных типов коллагена, TGF- β , MMP1 – позволяет индивидуально проанализировать сроки завершенности

процессов в рубцовой ткани. После такого анализа выбор метода лечения рубцовых деформаций является систематизированным и позволяет добиться более эффективных результатов.

Для получения хороших функциональных эстетических результатов необходимо соблюдать определенные требования как при планировании хирургического лечения, во время операции, так и в послеоперационном периоде. Именно такая преемственность обеспечит результаты, удовлетворяющие и хирурга, и пациента.

Необходимо помнить, что хирургическое иссечение важно применять с другими видами консервативного лечения для профилактики патологического рубцевания, а также достижения эстетического результата от операции.

Кроме вышеперечисленного, сегодня важнейшим аспектом является пациенто-ориентированный подход, в котором при выборе лечения необходимо учитывать эстетические и функциональные пожелания самого пациента с современными возможностями.

Безусловно, каждый метод хирургического или консервативного лечения имеет свои преимущества и недостатки. И то, что хорошо для одного типа РД, может быть неприемлемо для другого. Поэтому разработанный алгоритм с учетом патогенетических характеристик рубцовой ткани на основании различных типов реакций при проведении гистологических и иммуногистохимических исследований позволяет достигнуть оптимальные результаты лечения гипертрофических и келоидных рубцов.

Нецелесообразно применять хирургические методы для зрелых келоидных РД, так как это приводит к развитию рецидива и усугублению клинической картины. Поэтому в таких случаях хорошо подходят криолазерное и лазерное лечение. Эти методы улучшают клинические параметры рубцов и улучшают показатели качества жизни.

Выбор тактики лечения, учитывая данные патоморфологической и иммуногистохимической диагностики, позволяют применить в определенный этап формирования рубцовой ткани необходимый метод или комбинацию методов строго индивидуально. Это является основополагающими факторами для оптимизации лечения различных РД мягких тканей головы и шеи.

Кроме того, алгоритм патоморфологической диагностики на основании данных гистологии и иммуногистохимии является систематизированным подходом, патогенетически обоснованным при выборе тактики лечения патологических рубцов.

Это позволит достичь оптимальных функциональных и эстетических результатов лечения, улучшить качество жизни пациентов и минимизировать риск развития рецидивов в отношении келоидных и гипертрофических рубцовых деформаций.

ВЫВОДЫ

1. Келоидные и гипертрофические рубцы, располагающиеся в области функционально важных органов: глаз, ушная раковина, периоральная область, нос, шея – приводят к нарушению функции в 87,8%.
2. В зрелых гипертрофических рубцах преобладают: коллаген I типа над III в соотношении 6:3,6, α -SMA-положительные миофибробласты, TGF- β ; в незрелых – более выражены реакции воспаления, неоангиогенеза, большое количество миофибробластов и MMP1, коллаген I и III типа в равных соотношениях. В зрелых келоидных рубцах определяется: соотношение коллагена I к III – 6:1,3, единичные α -SMA-положительные миофибробласты, низкий уровень MMP1, не определяется экспрессия TGF- β . В незрелых келоидных рубцах – коллаген I, III, IV типов в соотношении 6:3:2, дополнительно определяются воспалительные изменения, α -SMA-положительные миофибробласты.
3. Патогенез гипертрофических и келоидных рубцов характеризуется стереотипными процессами, отражающими неполную репарацию, а также специфическими особенностями, связанными с активацией TGF- β -сигнального пути в гипертрофических рубцах, и образованием труднодеградируемых коллагенов со значительным преобладанием коллагена I типа в келоидных рубцах.
4. Разработанный патогенетически обоснованный алгоритм диагностики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов головы и шеи с учетом клинико-морфологической характеристики рубцовой ткани и иммуногистохимических исследований позволяет добиться полного клинического эффекта в 91,5% случаях у пациентов с гипертрофическими рубцами и в 89,1% с келоидными.
5. Применение метода липофилинга на основании разработанного патогенетического алгоритма диагностики и лечения позволяет получить хороший функциональный и косметический результат в 89,6% у пациентов со зрелыми гипертрофическими рубцами в области головы и шеи.
6. Применение хирургического лечения с учетом разработанного патогенетического алгоритма диагностики и лечения позволяет получить хороший функциональный и косметический результат в 90,9% случаев у пациентов со зрелыми гипертрофическими рубцами в области головы и шеи.
7. Применение комбинированной методики криолазерного лечения на основании разработанного патогенетического алгоритма диагностики и лечения позволяет получить хороший функциональный и косметический результат в 89,2% случаев при незрелых келоидных рубцах и в 91,4% при незрелых гипертрофических.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с рубцовыми деформациями в области головы и шеи до лечения целесообразно проводить панч-биопсию рубцовой ткани с оценкой гистологических и иммуногистохимических параметров.
2. Пациентам с рубцовыми деформациями с локализацией в анатомически неблагоприятных зонах, находящихся рядом с жизненно важными органами (орган зрения, нос, орган слуха, околоротовая область), при выраженных функциональных нарушениях можно начинать хирургическое лечение в более ранние сроки.
3. Особенности накопления коллагена, эластики, матриксной металлопротеиназы, TGF- β и наличие или отсутствие остеокластоподобных клеток в рубцовой ткани могут быть положены в основу дифференциальной диагностики и разработки новых методов патогенетической терапии гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций.
4. Результаты комплексного морфологического и иммуногистохимического исследований позволяют точно верифицировать тип рубца, его стадию развития и степень зрелости рубцовой ткани.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Андреева, В.В.** Современное состояние и проблемы хирургических методов лечения рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи / **В.В. Андреева**, Е.Н. Кузьмина // Фарматека. – 2018. – №5. – С. 64–68
2. **Андреева, В.В.** Современный взгляд на классификацию рубцовых деформаций кожи / **В.В. Андреева**, Е.Н. Кузьмина // **Медицинские технологии. Оценка и выбор.** – 2018. – № 4 (34). – С. 83–86.
3. Персонализированный подход к диагностике и реконструктивно восстановительной хирургии рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи / **В.В. Андреева**, Э.Е. Бирлова, Н.В. Хохлов, В.Б. Гаврилюк // Материалы VII Международного конгресса по заболеванию органов головы и шеи. – Москва. 30–31 мая, 1 июня 2019. – С. 112.
4. **Андреева, В.В.** Лечение рубцовых деформаций и дефектов мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи методом липофилинга и введением аутологичной плазмы / **В.В. Андреева**, Э.Е. Бирлова, А.М. Сипкин // **Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.** – 2019. – № 4 (71). – С. 5–8.
5. **Андреева, В.В.** Опыт применения методов оптической диагностики для определения типа рубцовой деформации / **В.В. Андреева**, Е.Н. Кузьмина, И.А. Разницына // **Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.** – 2019. – Т. 22. – № 3 (70). – С. 33–40.
6. Комбинированное лечение различных видов рубцовых деформаций и дефектов мягких

тканей головы и шеи / **В.В. Андреева**, Н.В. Хохлов, А.М. Сипкин, Э.Е. Бирлова // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17. – № 10. – С. 52–54.

7. Комплексная диагностика различных типов рубцовых деформаций головы и шеи на основании результатов флуоресцентной спектроскопии *in vivo* / **В.В. Андреева**, А.М. Сипкин, И.А. Разницына, Д.А. Рогаткин, Д.А. Куликов // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17. – № 11–12. – С. 54–58.

8. Ускорение регенерации шинированной полнослойной раны кожи мышцы с использованием фиброин-желатинового композита / А.Ю. Архипова, Д.А. Куликов, А.М. Мойсенович, **В.В. Андрюхина (В.В. Андреева)**, Ю.В. Чурсинова, Ю.Н. Филюшкин, А.В. Федулов, М.А. Бобров, Д.В. Мосальская, П.А. Глазкова, А.В. Куликов, А.Е. Наливкин, А.В. Молочков, Д.Ю. Семенов // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. – 2019. – Т. 168. – № 7. – С. 109–112. [Scopus]

9. **Патент на изобретение RU 2694009 C1**, Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G01N 21/64. Способ прогнозирования формирования патологического рубца при заживлении операционной раны / **Андреева В.В.**, Сипкин А.М., Кузьмина Е.Н., Разницына И.А., Куликов Д.А., Рогаткин Д.А., Чурсинова Ю.В. – 2018132394, заявл. 11.09.2018, **опубл. 08.07.2019, Бюл. № 19**

10. **Патент на изобретение RU 2699362 C2**, Российская Федерация, МПК А61К 33/244, А61К 36/00, А61К 47/36, А61К 47/38, В82В 1/00, А61Р 17/02. Композиция на основе наночастиц диоксида церия и полисахаридов бурых водорослей для лечения ран / Гаврилюк В.Б., Хохлов Н.В., Попов А.Л., Титаева А.А., Куликов А.В., **Андрюхина В.В. (Андреева В.В.)**– 2018101481, заявл. 16.01.2018, **опубл. 05.09.2019, Бюл. № 25**

11. **Патент на изобретение RU 2709519 C1**, Российская Федерация, МПК G01N 21/64. Способ прогнозирования формирования келоидного рубца / **Андреева В.В.**, Разницына И.А., Рогаткин Д.А., Куликов Д.А., Бирлова Э.Е., Гержик А.А., Чурсинова Ю.В., Макматов-Рысь М.Б. – 2019127774, заявл. 03.09.2019, **опубл. 18.12.2019, Бюл. № 35**

12. Исследование ранозаживляющего действия лекарственной формы геля на основе оксида церия и комплекса полисахаридов / **В.В. Андреева**, Н.В. Хохлов, А.В. Сульдин, А.И. Валеева // **Материалы XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»**. – Москва. – 2020. – С. 52.

13. Применение регенераторной системы «Цероксин» в комбинированном реконструктивно-восстановительном лечении различных видов рубцовых деформаций и дефектов мягких тканей головы и шеи / **В.В. Андреева**, Н.В. Хохлов, А.М. Сипкин, Э.Е. Бирлова // **Материалы VIII Международного конгресса по заболеванию органов головы и шеи**. – Москва. 28–31 мая 2020. – С. 62.

14. **Андреева, В.В.** Криолазерное лечение гипертрофических и келоидных рубцов кожи в области головы и шеи / **В.В. Андреева** // **Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.** – 2020. – Т. 23. – № 3 (74). – С. 7–14.
15. Оценка клиноморфологической характеристики, индекса качества жизни, психофизического статуса пациентов с различными типами рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи при различных методах лечения / **В.В. Андреева**, А.М. Сипкин, В.И. Егоров, И.В. Сергеев, Т.Р. Файзуллин, В.С. Васильев // **Трудный пациент.** – 2020. – Т. 18. – № 6–7. – С. 50–54.
16. Пилотное исследование применения лазерной флюоресцентной спектроскопии и оптической тканевой оксиметрии в диагностике и течении рубцовых поражений кожи / М.Б. Макматов-Рысь, Ю.В. Чурсинова, Д.А. Куликов, И.А. Разницына, **В.В. Андреева**, А.А. Гержик, М.А. Гуреева, М.А. Бобров, А.Н. Хлебникова, А.Б. Зулькарнаев, А.В. Куликов, Д.А. Рогаткин, А.В. Молочков // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 506–513. [**Scopus, Web of Science**]
17. Laser fluorescence spectroscopy in predicting the formation of a keloid scar: preliminary results and a role of lipopigments / **V. Andreeva**, I. Raznitsyna, A. Gerzhik, A. Glazkov, M. Makmatov-Rys, E. Birlova, Y. Chursinova, M. Bobrov, D. Rogatkin, A. Sipkin, D. Kulikov // **Biomedical Optics Express.** – 2020. – № 11 (4). – P.1742–1751. [**Scopus**]
18. **Патент на изобретение RU 2722050 C1**, Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61К 35/16, А61К 43/00. Способ коррекции дефекта мягких тканей / **Андреева В.В.**, Бирлова Э.Е., Сипкин А.М. – 2019127775, заявл. 03.09.2019, **опубл. 26.05.2020, Бюл. № 15**
19. Васильев, В.С. Инъекционная трансплантация продуктов на основе жировой ткани. Учебное пособие / В.С. Васильев, И.В. Сергеев, Т.Р. Файзуллин, **В.В. Андреева.** – Москва: МОНИКИ, 2020. – 66 с.
20. **Патент на изобретение RU 2712183 C1**, Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61К 35/16, А61К 31/717, А61К 31/732, А61К 31/734, А61Р 17/02. Способ лечения пациентов с рубцовыми поражениями кожи / **Андреева В.В.**, Хохлов Н.В., Бирлова Э.Е. – 2019130681, заявл. 30.09.2019, **опубл. 24.01.2020, Бюл. № 3**
21. Composite Cerium Oxide Nanoparticles – Containing Polysaccharide Hydrogel as Effective Agent for Burn Wound Healing / A.L. Popov, N.V. Khohlov, N.R. Popova, **V.V. Andreeva**, K.A. Kamenskikh, A.M. Ermakov, V.K. Ivanov // **Key Engineering Materials.** – 2021. – № 899. – P. 493–505.
22. Comprehensive cytotoxicity analysis of polysaccharide hydrogel modified with cerium oxide nanoparticles for wound healing application / A.L. Popov, **V.V. Andreeva**, N.V. Khohlov, K.A. Kamenskikh, V.B. Gavriluk, V.K. Ivanov // **Nanosystems: physics, chemistry, mathematics.** – 2021. – № 12 (3). – P. 329–335. [**Scopus, Web of Science**]

23. **Патент на изобретение RU 2744669 C1**, Российская Федерация, МПК А61N 7/00, А61N 5/067, А61В 18/20, А61В 18/02. Способ лечения гипертрофических и келоидных рубцов в области головы и шеи / **Андреева В.В.**, Бирлова Э.Е., Сипкин А.М. – 2020125733, заявл. 03.08.2020, **опубл. 12.03.2021, Бюл. № 8**
24. **Андреева, В.В.** Клинико-морфологическая сравнительная оценка особенностей гипертрофических и келоидных рубцов головы и шеи / **В.В. Андреева**, И.В. Решетов, Е.А. Коган // Российский журнал Голова и шея. Приложение №2. (10). – 2022. – С. 63. (По Материалам X Международного конгресса по заболеванию органов головы и шеи 26–28 мая.)
25. **Андреева, В.В.** Морфогенетические и патогенетические особенности гипертрофических и келоидных рубцов головы и шеи / **В.В. Андреева**, И.В. Решетов, Е.А. Коган // Материалы XI Национального конгресса с международным участием имени Н.О. Миланова «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология». – Москва, 29 ноября – 1 декабря 2022). – С. 6.
26. Бирлова, Э.Е. Способ оценки лечения рубцовых деформаций мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи после комбинированного метода липофилинга и введения аутологичной плазмы / Э.Е. Бирлова, **В.В. Андреева** // Материалы XI Национального конгресса с международным участием имени Н.О. Миланова «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология». – Москва, 29 ноября – 1 декабря 2022). – С. 9–10.
27. Коган, Е.А. Зрелые и незрелые гипертрофические рубцы головы и шеи: клинико-морфологическая, патогенетическая характеристика / Е.А. Коган, **В.В. Андреева**, В.И. Решетов // **Head and neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал общероссийской общественной организации федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи.** – 2022. – Т. 10. – № S2S2. – С. 53–57. [Scopus, Web of Science]
28. Коган, Е.А. Клинико-морфологические и патогенетические особенности келоидных рубцов головы и шеи / Е.А. Коган, **В.В. Андреева**, В.И. Решетов // **Head and neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал общероссийской общественной организации федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи.** – 2022. – Т. 10. – № S2S1. – С. 50–54. [Scopus, Web of Science]
29. Морфогенетические и патогенетические особенности гипертрофических и келоидных рубцов головы и шеи / Е.А. Коган, **В.В. Андреева**, И.В. Решетов, Т.А. Демура, Н.В. Жарков // **Архив патологии.** – 2022. – Т. 84. – № 6. – С. 23–31. [Scopus, Web of Science]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Г-Э – гематоксилин-эозин

ДАБ – 3,3-диаминобензидин

ДИКЖ, DLQI – Дерматологический индекс качества жизни, The Dermatology Life Quality Index

ЗГР – зрелый гипертрофический рубец

ЗКР – зрелый келоидный рубец

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

НГР – незрелый гипертрофический рубец

НКР – незрелый гипертрофический рубец

РД – рубцовая деформация

ММР – матриксная металлопротеиназа

TGF – трансформирующий фактор роста