

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»

На правах рукописи



Андреева Виктория Валерьевна

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

3.1.16. Пластическая хирургия

3.3.2. Патологическая анатомия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,

профессор, академик РАН

Решетов Игорь Владимирович

доктор медицинских наук, профессор

Коган Евгения Александровна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЯХ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	18
1.1. Рубцовые деформации мягких тканей как актуальная медицинская проблема	18
1.2. Классификация рубцовых деформаций	25
1.3. Методы диагностики рубцовой ткани. Современные аспекты	28
1.3.1. Инвазивные методы	29
1.3.2. Неинвазивные методы	30
1.4. Современные аспекты методов лечения рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи и оценка качества жизни пациентов.....	35
1.4.1. Консервативные методы	35
1.4.2. Хирургические методы.....	45
1.5. Важные аспекты оценки качества жизни после лечения рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи	54
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	60
2.1. Общая характеристика клинических исследований.....	60
2.2. Дизайн исследования.....	62
2.3. Фотографирование пациентов	65
2.4. Методы обследования больных.....	66
2.4.1. Методы микроскопического исследования.....	66
2.5. Анализ динамики клинических показателей статуса пациентов с рубцовыми деформациями в разные сроки их лечения	70
2.6. Оценка качества жизни по стандартному дерматологическому опроснику ДИКЖ.....	73
2.7. Статистика	76

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	77
3.1. Клинические особенности рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи.....	77
ГЛАВА 4. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ И КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ.....	94
4.1. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование гипертрофических рубцов.....	94
4.2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование келоидных рубцов	98
4.3. Сравнительный патогенез келоидных и гипертрофических рубцов в области головы и шеи.....	103
ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХИРУРГИЧЕСКОГО, КРИОЛАЗЕРНОГО, ЛАЗЕРНОГО И ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ЛИПОФИЛИНГА.....	106
5.1. Алгоритм лечения рубцовых деформаций в области головы и шеи на основании морфогенетической характеристики.....	106
5.2. Общие принципы хирургического лечения рубцовых деформаций головы и шеи	108
5.3. Хирургическое лечение рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи по стандартным реконструктивно-восстановительным методикам с учетом патогенетических особенностей рубцовой ткани.....	111
5.4. Липофилинг рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи по вновь предложенному методу	128
5.5. Криолазерное лечение рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи	136
5.6. Лазерное лечение рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи	144

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РУБЦОВЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОГО АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ	149
6.1. Результаты лечения гипертрофических рубцовых деформаций.....	149
6.1.1. Оценка результатов лечения по разработанной четырехбалльной системе	149
6.1.2. Оценка шкалы клинических симптомов.....	152
6.1.3. Оценка качества жизни по дерматологическому индексу качества жизни.....	156
6.2. Результаты лечения келоидных рубцовых деформаций.....	163
6.2.1. Оценка результатов лечения по разработанной четырехбалльной системе	164
6.2.2. Оценка шкалы клинических симптомов.....	165
6.2.3. Оценка качества жизни по дерматологическому индексу качества жизни.....	169
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	177
ВЫВОДЫ.....	203
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	205
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	206
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	208

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пластическая хирургия накопила большой опыт в диагностике и лечении различных типов рубцовых деформаций кожи с использованием современных методик. Это заставляет по-новому переосмыслить их патогенетические и клинико-морфологические особенности [26].

В современных условиях развития общества лечение пациентов с рубцовыми деформациями (РД) мягких тканей в области головы и шеи 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, особенно это касается больных с гипертрофическими и келоидными рубцами в области головы и шеи [3, 8, 26, 45, 93, 109, 102, 118, 280].

В подавляющем большинстве случаев рубцовые деформации 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, отражающимися на пациентах [20, 136, 216, 267, 287].

Для всего мира главными этиологическими факторами, провоцирующими обширные рубцовые деформации мягких тканей, приводящие к инвалидизации пациентов, являются различного рода травмы, ожоги (в том числе химические) и хирургические манипуляции. 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 [20, 218, 254]. В возрастном соотношении почти 85% из них – это лица трудоспособного возраста от 20 до 49 лет [138, 187]. Постепенное развитие медицины на протяжении многих десятилетий привело к улучшению показателей выживаемости пациентов, которые пострадали от тяжелых травм и глубоких распространенных ожогов, что в свою очередь увеличило количество пациентов с рубцовыми деформациями и контрактурами различных локализаций [6, 41, 123, 124].

Вопреки внушительным успехам пластической хирургии и косметологии, коррекция рубцов по-прежнему является значительной проблемой современной хирургии. Доля пациентов, которые обратились за медицинской помощью с рубцовыми дефектами кожи, по данным некоторых исследований, варьируется в пределах 22–25%. В их структуре ведущее место занимают рубцы со значительно выраженными косметическими дефектами – гипертрофические и келоидные. Такие рубцы формируются как в результате обширных повреждений кожных покровов, так и в результате более 40% хирургических операций [32, 64].

Для хирургического лечения рубцовых деформаций применяются многочисленные способы оперативных вмешательств. Несмотря на положительные стороны, применение обычной Z-пластики не всегда позволяет устранить дефицит тканей в достаточном объеме, помимо этого, остроконечные треугольные лоскуты в некоторых случаях могут некротизироваться [104, 227, 294].

Значительно хуже обстоят дела с лечением келоидных рубцов. Из всех пациентов, которые обращались в лечебные учреждения с патологическими рубцами, около 20% страдают келоидными рубцами, среди них 85% – женщины. Келоидные и гипертрофические рубцовые деформации 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 и др. [83, 102, 270, 287].

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. К основным технологиям лечения келоидных рубцов относится введение в рубцы кортикостероидных препаратов, ношение давящего белья, применение силиконовых пластин, близкофокусной рентгенотерапии, криодеструкции [28, 100, 147, 219, 236, 239].

Существуют методы лечения келоидов биогенными стимуляторами, ультразвуковым воздействием, токами Бернара, тепловыми процедурами. Указанные консервативные мероприятия, направленные на лечение и профилактику послеожоговых рубцов, зачастую оказываются недостаточно эффективными [39, 88, 220, 265].

Анализ имеющихся в литературе результатов лечения рубцовых деформаций различными способами показывает, что в 30–50 % случаев наблюдаются рецидивы заболевания [14, 83, 102, 126, 281].

Неадекватный подход к терапии, не учитывающий сроки существования рубцовых деформаций и морфологическую структуру рубца, обычно приводит к усиленному росту рубцовой ткани и рецидивам заболевания или отсутствию лечебного эффекта [267]. Поэтому на сегодняшний день, несмотря на широкий арсенал средств и методов коррекции, эффективность существующих методик коррекции рубцовых деформаций остается низкой [20, 32, 166, 237, 257, 261].

Несмотря на существующее огромное количество методик лечения рубцовых деформаций мягких тканей, выбор тактики остается одной из фундаментальных проблем современной пластической и реконструктивной хирургии, которая на сегодняшний день далека от разрешения, особенно в отношении гипертрофических и келоидных рубцов кожи.

На данный момент специалисты широко применяют хирургические и консервативные методы лечения гипертрофических и келоидных рубцов [48, 49, 50, 52]. К хирургическим относятся иссечение рубцовых деформаций мягких

тканей головы и шеи, а также физические методы лечения, электро-, криохирургическое иссечение, лазерное иссечение. Несмотря на значительный арсенал средств и методов коррекции, эффективность существующих способов лечения патологических рубцов остается недостаточной [2, 31, 69, 227, 228, 294].

Метод криодеструкции также применяется при лечении келоидных и гипертрофических рубцов [2, 35].

Отмечено, что криодеструкция, как монометод, не является эффективной для лечения гипертрофических и келоидных рубцов, поэтому ее применение необходимо комбинировать с другими методиками лечения: СВЧ, лазерной терапией, лучевой терапией и др.

Что касается лазерной терапии при лечении патологических тканей, ее также комбинируют с другими методами для профилактики грубого рубцевания. Этот метод комбинируется часто с инъекциями кортикостероидов [230], что позволяет получить стойкий клинический результат, заключающийся в уменьшении площади рубца и формировании нормотрофической рубцовой ткани.

Для лечения патологических рубцов также используются разные виды лазеров: лазеры на красителях, лазеры Nd:YAG, углекислый лазер и др. Применение лазера на диоксиде углерода уменьшает болезненные симптомы в области рубца. Тем не менее, частота рецидивов гипертрофических и келоидных рубцов после лазерной терапии составляет свыше 90% [202].

В то же время, в литературе проводится клинико-морфологический анализ различных рубцовых поражений кожи, в основном послеожогового и посттравматического происхождения [11, 20, 128, 170]. При этом, особый интерес вызывают келоидные и гипертрофические рубцы в области головы и шеи как из-за эстетического дискомфорта, так и нарушенной функции органа, вызывая деформацию мягких тканей. Кроме того, повышенного внимания заслуживают рубцовые деформации в области головы и шеи. Это связано с тем, что они могут провоцировать развитие психологических травм, снижение качества жизни, порождая чувство неуверенности, неполноценности, уменьшая трудовые и духовные возможности человека, что может приводить к развитию

интеркуррентных заболеваний психосоматического происхождения [266]. Актуальной также является диагностика послеоперационных рубцов, требующих точной клинико-морфологической верификации [292].

Неадекватный подход к терапии, без учета сроков и процессов завершенности формирования рубцовой ткани, может приводить к нарушениям функции органов головы и шеи и рецидивам заболевания. Особенности рубцовых деформаций зависят не только от характера повреждения, возраста, пола, сопутствующей патологии и количества проведенных лечебных процедур, но и от их морфологических и молекулярных особенностей [42, 130, 133]. Так, при исследовании рубцов у женщин было выявлено уменьшение содержания коллагена в дерме с возрастом. У пациенток в более юном возрасте, а также в гипертрофических рубцах и особенно в келоидных рубцах, отмечено преобладание коллагена I типа [109, 257].

При исследовании гипертрофических рубцовых деформаций было обнаружено, что длительное заживление раны обусловлено гиперактивацией воспалительных процессов, ведущей к неполной репарации [93, 261]. 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 [25, 114, 193]. 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 [85, 191]. Остеокластоподобные элементы в келоидных рубцах освещены в литературе в меньшей степени, при этом не раскрыта их роль в процессах сформированной и не сформированной рубцовой ткани [232]. Не определена до конца 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 [26, 206, 273, 277, 298].

Анализ доступных работ показал, что отсутствие исследований рубцовой патологии кожи делает невозможным определение четкого алгоритма действий практического врача, разработка новых подходов к решению различных аспектов в диагностике и лечении рубцов кожи остаются неоднозначными. Для улучшения показателей качества жизни пациентов требуется дальнейшее более глубокое изучение клинико-морфологических механизмов развития рубцовой патологии кожи. Поэтому проведение клинического исследования патологических механизмов рубцевания и способов влияния на них мы считаем актуальным вопросом современной медицины.

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.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на многочисленные исследования, в пластической и реконструктивно-восстановительной хирургии нет единого алгоритма диагностики и лечения различных типов рубцовых деформаций 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 клинικο-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 неангиогенеза, 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, околоротная 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.

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.

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.

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).

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЯХ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Рубец – это образование из плотной соединительной ткани, возникающее вследствие регенерации ткани после повреждений различных видов повреждающих факторов: ожоги, хирургические вмешательства, воспаление, инфаркт ткани, химические агенты [11].

Сам по себе рубец в редких случаях влияет на функцию органа или качество жизни пациента, но часто рубец приводит к рубцовой деформации. Рубцовая деформация представляет собой изменение формы и состава ткани рубца с возникновением патологического разрастания или стягивания грубой соединительной ткани.

1.1. Рубцовые деформации мягких тканей как актуальная медицинская проблема

Проблема наличия рубцовых деформаций была и будет актуальна во все времена по множеству причин: нарушение функции анатомической единицы, эстетические соображения, психологические аспекты. Травмы, ожоги и хирургические вмешательства лидируют среди этиологических факторов.

В результате так или иначе страдает качество жизни пациента. Именно поэтому доктор любой специальности должен быть информирован об особенностях механизмов формирования рубцовой ткани, о способах лечения и, в особенности, о профилактике возникновения рубцовых деформаций.

Рубцовая деформация в области лица очень часто лишает человека возможности вести активный социальный образ жизни и даже приводит к инвалидизации. Эта проблема стоит остро не только в сфере медицины и психологии, но и сильно влияет на экономические аспекты во всем мире, ведь снижается количество работоспособных молодых людей.

Формирование рубцовой ткани. Заключительный этап раневого процесса – формирование рубцовой ткани. От того, как будет протекать этот процесс, напрямую зависит вид окончательного рубца. Влияние оказывает множество внешних и внутренних факторов, таких как: объем раны, локализация, вид лечения или реконструкции, натяжение ткани, особенность строения соединительной ткани, гиперреактивность организма, генетические факторы и т. д. [20, 105, 128, 138, 170].

Важнейшим фактором в патогенезе рубцовых деформаций является нарушение баланса между образованием и распадом коллагена в соединительной ткани, об этом свидетельствуют некоторые исследования [266]. Изученные данные подтверждают, что из-за недостатка коллагеназы (участвует в распаде коллагена) в келоидных и гипертрофических рубцах происходит усиленное образование коллагеновых волокон [292].

Частота образования келоидных рубцов, по-видимому, не связана со степенью повреждения и представляет собой непропорциональную реакцию на первоначальную травму [292]. В отличие от келоидных рубцов, считается, что риск образования гипертрофических рубцов увеличивается в сочетании с увеличением травмы, особенно глубины и размера провоцирующей травмы, например ожоги третьей степени [20, 130, 133]. Гипертрофические рубцы возникают в течение нескольких недель после провоцирующей травмы, остаются в границах исходного поражения и в итоге демонстрируют некоторую степень созревания/регрессии. В отличие от этого, келоиды могут развиваться от нескольких месяцев до 2–3 лет после травмы, характеризуются экспансивным ростом в окружающую здоровую кожу и демонстрируют мало или вообще не проявляют признаков созревания/регрессии [109, 257, 261]. Гипертрофические рубцы часто ассоциируются с рубцовыми контрактурами (например, при расположении над суставами), в то время как для келоидных рубцов такая ассоциация не характерна [93].

Несмотря на эти ярко выраженные клинические различия между двумя аномальными типами рубцов, гистологическое различие остается трудно

диагностируемым. В качестве отличительных признаков было выдвинуто наличие завитков утолщенных коллагеновых пучков в келоидах, называемых «келоидным коллагеном», и α -SMA-позитивных миофибробластов в гипертрофических рубцах. Однако было обнаружено, что α -SMA присутствует в обоих типах рубцов, и, хотя келоидный коллаген редко встречается в гипертрофических рубцах, он не всегда присутствует во всех келоидных рубцах. Неудивительно, что было также доказано, что келоиды – это просто более агрессивная форма гипертрофического рубца, и что эти две стадии являются, следовательно, различными стадиями одного и того же процесса [193].

Даже с продолжающимися исследованиями в области аномального заживления ран, патогенез, лежащий в основе либо гипертрофического рубца, либо келоидного образования, остается в значительной степени неизвестным [42]. Сообщалось об аномалиях в кератиноцитах и фибробластах, полученных из этих типов рубцов, но до сих пор нет единой гипотезы, чтобы точно объяснить, как это приводит к чрезмерному рубцеванию [114].

Генетические аспекты в формировании келоидных рубцов. Келоидные рубцы – это кожное фибропролиферативное заболевание, характеризующееся избыточным отложением коллагена, возникающее после различных повреждений кожи, таких как травмы, ожоги или хирургические вмешательства [85, 191]. Большинство келоидных рубцов встречается в области рукоятки грудины, дельтовидной мышцы плеча, челюсти и уха [232]. Причины, по которым келоидная болезнь чаще встречается на определенных участках тела, остаются неясными.

Келоидные рубцы твердые, часто сопровождаются зудом и болью, и определяющей характеристикой является распространение келоидного рубца за пределы изначальной границы травмы [298]. Рецидив после хирургического иссечения и лечения является обычным явлением [273]. Это заболевание может встречаться во всех популяциях, но частота возникновения келоидов у представителей не белой расы несколько выше, и женщины несколько более склонны к образованию келоидов, чем мужчины. Молекулярная патофизиология, лежащая в основе формирования и прогрессирования келоидных рубцов, сложна и

плохо изучена. Как известно, важны как генетические факторы (включая этническую принадлежность), так и факторы окружающей среды. В последнее время возник интерес к возможной роли эпигенетических механизмов в развитии этого заболевания.

Эпигенетический контроль экспрессии генов и его роль в развитии заболеваний является областью повышенного интереса и существенной сложности [206, 277]. Эпигенетика охватывает любой механизм модуляции экспрессии генов, кроме изменений самой последовательности ДНК. Некоторые эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК, изменяют структуру ДНК и наследуются при делении клетки, обеспечивая механизм для устойчивых изменений клеточного фенотипа [275, 307]. Другие эпигенетические механизмы, такие как некодирующие РНК, преимущественно влияют на фенотип более быстро [102].

Однако наше понимание эпигенетики продолжает меняться и, в частности, динамические изменения метилирования ДНК, ацетилирования гистонов и некодирующих РНК в контроле клеточных фенотипов. По мере того, как росло понимание множества эпигенетических механизмов, возрастал и интерес к исследованию этих механизмов на предмет их роли в развитии болезни. Имеются убедительные доказательства того, что эпигенетические механизмы играют важную роль в большом числе как физиологических, так и патологических состояний, от развития до опухолевого процесса [307].

Данные семейного обследования показывают, что это заболевание может быть аутосомно-доминантным наследованием с неполной пенетрантностью. Однако келоидное рубцевание не следует за простым Менделевским моногенным заболеванием, оно имеет тенденцию быть полигенным заболеванием [105, 115, 118, 225].

Используя подход к изучению общегеномных ассоциаций (GWAS) в японской популяции, выявили значимую связь между келоидным рубцеванием и четырьмя однонуклеотидными полиморфизмами (SNPs) в трех хромосомных областях с помощью системы Sequenom MassArray. Исследование показало, что

три SNPs в двух областях имели значительную ассоциацию с келоидным рубцеванием в китайской популяции Хань. Идентификация двух общих регионов в этих двух исследованиях в различных этнических популяциях убедительно свидетельствует о наличии общих факторов, лежащих в основе патологии келоидных заболеваний, по крайней мере в восточноазиатской популяции.

Эпигенетика может дать новое направление для изучения патогенеза келоидных рубцов. Исследования экспрессии обеспечили поддержку роли эпигенетических изменений в келоидных заболеваниях, и будущие исследования, увеличивающие количество выборок и мощность исследований, могут повысить понимание роли специфических изменений. По-видимому, в патогенезе келоидов существует роль множества эпигенетических механизмов, включая метилирование ДНК, модификацию гистонов и регуляторные РНК-апоптозы. Существуют также некоторые доказательства того, что эпигенетическая модификация может обеспечить новые тактики терапии, причем исследования *in vitro* предполагают, что препараты, влияющие на эпигенетические процессы, могут влиять на экспрессию и фенотип келоидных клеток. Однако на данном этапе понимание ключевых эпигенетических изменений и их последствий все еще ограничено, и поэтому клиническое вмешательство потребует времени. Тем не менее, дальнейшая работа над ролью эпигенетических изменений в келоидном рубцевании оправдана на основе данных проведенных на сегодняшний день исследований [157].

Результаты морфологических исследований патологических рубцов. В нормальной коже коллаген присутствует обширной сетью отдельных пучков, которые идут параллельно выраженному эпидермису (эпителиальной поверхности). Пучки коллагена дискретны, но между ними существуют случайные коллагеновые или эластиновые связи. Структура коллагеновых волокон в зрелом рубце отличается от нормальной кожи меньшей дифференцированностью. Морфология индивидуальных пучков не отличается от пучков нормальной кожи [8, 194, 267].

Анализ клинического материала клиники АНО НИИ микрохирургии ТНЦ СО РАМН (Томск) за период 2000–2012 гг. показал следующие гистологические изменения рубцовой ткани: уплощение эпидермиса в гипертрофических рубцах в 100% случаев, в келоидных – в 33%; в келоидных рубцах в 93,3% случаев выявлено упорядоченное расположение базальных клеток эпидермиса, в то время как в гипертрофических рубцах в 90% случаев клетки базального слоя расположены беспорядочно. В работе также описывается явление вакуолизации цитоплазмы базальных клеток [254].

Патологическими рубцами принято называть гипотрофические, гипертрофические и келоидные рубцы. Они являются следствием нарушения нормального процесса регенерации [61]. По данным исследований, формирование коллагена в гипертрофических и келоидных рубцах в 3–20 раз выше, чем в нормотрофических, но до конца причины и механизмы данной патологии не изучены [193, 218, 254].

Условно в процессе заживления раны выделяют 3 фазы (классификация М.И. Кузина):

- 1) фаза воспаления (1–5 суток) включает следующие последовательные процессы: сосудистые реакции, экссудацию, выпадение фибрина, миграцию и выход форменных элементов, отек и инфильтрацию, очищение раны;
- 2) фаза регенерации или пролиферации (6–14 суток) включает миграцию фибробластов, образование коллагена, новообразование сосудов, уменьшение отека и экссудации до исчезновения, развитие грануляционной ткани;
- 3) фаза реорганизации рубца и эпителизации (15 суток – 6 месяцев): эпителизация и перестройка рубца с образованием эластичных волокон, потерей воды.

Существует 2 основных варианта классификации стадий формирования рубцов, в одной выделяют 3 стадии, в другой 4. Рассмотрим обе.

3 стадии формирования рубцов [22]:

I стадия (фибробластическая) – до 30 сут., во время нее происходит формирование юных фибробластов и сосудов;

II стадия (волокнистая) – к 33-м суткам, характеризуется наличием зрелых фибробластов и накоплением коллагеновых волокон;

III стадия (гиалиновая) – к 42-м суткам, к ее завершению происходят уменьшение клеток и редукция сосудов.

4 стадии формирования рубцов:

I стадия (воспаления и эпителизации) – 7–10 суток от возникновения раны, характеризуется уменьшением отека и воспаления, происходит формирование грануляционной ткани, сближающей края раны в отсутствие рубца. При отсутствии расхождения краев раны и инфицирования происходит заживление первичным натяжением с образованием незаметного рубца линейной формы;

II стадия (образования «молодого» рубца) – 10–30 сутки от возникновения раны, характеризуется формированием коллаген-эластиновых волокон в тканях. Рубец рыхлый, незрелый, ярко-розового цвета по причине усиленного кровотока, растяжимый;

III стадия (образования «зрелого» рубца) – 30–90 суток от возникновения раны, характеризуется уменьшением кровоснабжения, рубец уплотняется и бледнеет, волокна коллагена и эластина разрастаются и выстраиваются в определенном направлении. Повторная травма на данной стадии формирования рубца, может привести к возникновению гипертрофического или келоидного рубца;

IV стадия (окончательного формирования рубца) – от 3 месяцев до года от возникновения раны, характеризуется натяжением волокон коллагена, отмиранием сосудов, возникает побледнение и уплотнение рубца.

К сожалению, данные классификации по стадиям формирования рубцов имеют малое практическое значение для непосредственной медицинской практики. Ведь для выбора метода лечения нам важно знать, сформирован рубец окончательно или нет. А достоверно узнать это можно лишь при помощи инвазивных методов диагностики, необходима гистология. Инвазивные методы довольно агрессивны, и не каждый пациент согласится на подобный метод, более того данные методы довольно продолжительны по времени и финансово затратны. Необходимо совершенствовать и осваивать методы неинвазивной диагностики.

Выделяют два типа заживления раны [65]:

- первичным натяжением – по мере созревания грануляций и стягивания раны вследствие формирования рубца происходит рассасывание его по периферии;
- вторичным натяжением – созревание грануляций не сопровождается рассасыванием образующегося рубца, в результате чего образуется патологический рубец.

На формирование рубца влияют следующие факторы [41]:

- механические факторы: неправильное заживление раны, нахождение раны в функционально активной зоне;
- факторы локализации [7, 43, 60, 66]: плечо, область грудины, верхняя часть спины, подбородок, периоральная область, мочки ушей;
- расовые и индивидуальные факторы: темнокожие, рыжеволосые (чаще);
- нарушение обмена веществ [60]: диабет, атеросклероз, гиповитаминоз, гипопропротеинемия;
- факторы физикального воздействия [60]: ультрафиолетовое, рентгеновское облучение, инфицирование раны;
- генетическая предрасположенность [7, 43, 66]: келоидная конституция (возможен как аутосомнодоминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования) [140];
- возраст: у взрослых образуются менее заметные рубцы, чем в детском и юношеском возрасте;
- техника и мастерство хирурга [7, 60, 224]: соответствие разреза складкам кожи и силовым линиям Лангера, техника наложения швов.

1.2. Классификация рубцовых деформаций

Существует множество классификаций рубцов по различным признакам. Все они позволяют рассмотреть проблему рубцовых деформаций с разных сторон и применить полученные выводы в профилактике, тактике лечения и реабилитации.

Рассмотрим самые значимые классификации [45]:

- по объему новообразованной соединительной рубцовой ткани (Резникова А.Е.): нормотрофические; атрофические; гипертрофические; келоидные [57];
- по активности роста: стабильные; активные (растущие);
- по давности возникновения рубцовой ткани: молодые; старые;
- по глубине залегания рубцовой ткани: поверхностные; глубокие.

Поверхностные рубцы [23]:

- нормотрофический рубец представляет собой разрастание соединительной ткани, поверхностный, располагается на одном уровне с кожей, чаще всего линейной формы;
- атрофический рубец представляет собой тонкий, плоский, с просвечивающими сосудами по аналогии с атрофической кожей; расположен вровень с окружающей нормальной кожей, чаще – в местах тела, где гиподерма практически отсутствует (висок, передняя поверхность голени, тыл стоп, кистей и т. д.);
- гипотрофический рубец представляет собой втянутое образование соединительной ткани, создающее в рельефе кожи западение или так называемое «минус-ткань»; образуются они в результате глубокого деструктивного воспаления или травм, разрушающих мезодермальные или гиподермальные слои кожи; могут быть единичными – после фурункулов, дерматозов с узловатыми элементами, укусов животных, язв.

Глубокие рубцы [16, 23, 45, 245, 298]. Избыточное образование фиброзной ткани и возникновение гипертрофических и келоидных рубцов отмечается при: затяжном воспалении; особенностях травмы различного генеза с длительной гипоксией тканей; присоединении вторичной инфекции; снижении местных иммунореакций.

Гипертрофический рубец представляет собой 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.

Различают два вида рубца:

- гипертрофический молодой;
- гипертрофический зрелый.

Келоидный рубец представляет собой опухолеподобное плотное разрастание соединительной ткани, которое распространяется за пределы области первичного повреждения. Для келоидов характерен интенсивный и продолжительный рост; при этом самопроизвольная регрессия не происходит в течение длительного времени. Типичной жалобой больных является зуд, чувство стяжения, парестезии. Различают два вида келоидных рубцов: келоидный молодой и келоидный зрелый.

Классификация М.Л. Бирюкова с точки зрения морфологии рубцов:

- гиалинизированные;
- застарелые с резким гиалинозом;
- фиброзные с негиалинизированными волокнами;
- гиперпластические с сильной пролиферацией фибробластов;
- фиброматозные с очаговой пролиферацией фибробластов в верхних слоях и образованием разрастаний типа мягких фибром [5, 68, 104].

Классификация А.Е. Белоусова делит рубцовые деформации на:

- линейную, дугообразную, фигурную, плоскостную формы;
- глубоко расположенные и располагающиеся поверхностно;
- локализованные на открытых и закрытых участках тела;
- по принципу простых и патологических;
- рассматривая их морфологическую и клиническую характеристику: атрофический, гипертрофические и келоидный рубец [5, 11].

Классификация, предложенная международной группой ученых в 2002 году, предполагает делить на: зрелый и незрелый рубец, линейный и распространенный гипертрофический рубец, небольшой и большой келоид [295].

Приведенные выше классификации не позволяют в полной мере предположить развитие той или иной клинической картины у конкретного пациента, применить адекватные методы профилактики развития рубцов и способы наиболее эффективного лечения. Для применения более персонализированного подхода требуется разработать единую классификацию на основании патоморфологической картины, клинической характеристики, эндогенной флюоресценции и спектрофотометрических показателей рубцов мягких тканей в области головы и шеи.

1.3. Методы диагностики рубцовой ткани. Современные аспекты

Диагностика всегда складывается из физикальных и инструментальных методов.

Диагностические признаки зрелых и не зрелых рубцов [21]:

- незрелые рубцы: возраст до 3-х месяцев, более выраженный рельеф, более яркая окраска;
- умеренно зрелые рубцы: возраст от 4-х месяцев до 1 года, клинические характеристики продолжают изменяться;
- зрелые рубцы: существуют более одного года, клинические характеристики изменяются незначительно.

Все существующие методы инструментальной диагностики рубцовой ткани и рубцовых деформаций можно разделить на две большие категории: инвазивные и неинвазивные. Любой инвазивный метод диагностики предполагает забор ткани, и лишь малое число пациентов согласно на данные манипуляции. Кроме того, инвазивные способы диагностики требуют большего времени, что критически важно в контексте стадии формирования рубца и влияет на тактику лечения. В настоящий момент довольно остро стоит проблема сложности и нераспространенности неинвазивных методов диагностики.

1.3.1. Инвазивные методы

Гистологическое исследование по-прежнему является основным применяемым методом для диагностики рубцовой ткани как в научных, так и в практических целях. Часто гистологическая картина ткани является единственным доступным методом диагностики многих заболеваний, для многих нозологий — это «золотой стандарт» диагностического поиска.

Особенности рубцовых деформаций зависят не только от характера повреждения, возраста, пола, сопутствующей патологии и количества проведенных лечебных процедур, но и от их морфологических и молекулярных признаков, маркеры которых можно определить при иммуногистохимическом исследовании [39].

На клеточном уровне келоиды сильно коллагенизированы с более высоким соотношением коллагена типа I к типу III, чем нормальная кожа [251]. Келоидные фибробласты отличаются от нормальных фибробластов кожи человека тем фактом, что рецепторы к факторам роста (таким как трансформирующего фактора роста TGF- β и тромбоцитарный фактор роста) увеличены, что способствует патологическому фиброзу. Кроме того, келоидные фибробласты синтезируют меньше матриксных металлопротеиназ (в частности, MMP-1, представляющую собой коллагеназу, преимущественно активную в расщеплении интерстициальных коллагена I и III типов) для деградации экстрацеллюлярного матрикса [226]. Таким образом, соответствующие методы лечения могут быть направлены либо на снижение синтеза коллагена, либо на стимулирование его растворения. При исследовании гипертрофических рубцовых деформаций обнаружено, что длительное заживление раны обусловлено гиперактивацией воспалительных процессов, ведущей к неполной репарации. 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

количества [40]. Обсуждается роль миофибробластов в формировании рубцовой ткани, которые в результате хронического воспаления при постоянном механическом стрессе в ткани гиперактивизируются, что также может приводить к нарушению нормального процесса репарации [259]. Остеокластоподобные элементы в келоидных рубцах освещены в литературе [171] в меньшей степени, при этом раскрыта их роль в процессах образования сформированной и несформированной рубцовой ткани. Не определена до конца роль трансформирующего фактора роста TGF- β , который регулирует пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию и миграцию различных клеток и играет важную роль в склеротических изменениях при формировании кожных рубцов [259]. Благодаря клинико-морфологическому анализу с оценкой гистологических и иммуногистохимических значений можно изучить особенности гипертрофических и келоидных рубцов и проводить более эффективное лечение.

1.3.2. Неинвазивные методы

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является наиболее доступным из неинвазивных методов диагностики рубцовых деформаций мягких тканей. УЗИ позволяет оценить площадь, глубину и распространение соединительной ткани, оценить состояние подкожно-жировой клетчатки, особенности кровотока в области рубца, плотность ткани. Но необходимо упомянуть об ограниченности применения данного метода в ряде случаев. Ультразвуковое сканирование мягких тканей предполагает исследование в двух симметричных участках, что часто невозможно особенно в области головы и шеи ввиду распространенности рубца. Также к недостаткам можно отнести ограниченность использования УЗИ при рубцовых деформациях как в клинической практике, так и в научных целях, и отсутствия достаточно квалифицированных кадров, специализирующихся в данном направлении.

Конфокальная микроскопия – один из видов современной оптической микроскопии, позволяющий неинвазивно исследовать рубцовые деформации как в

обыденной клинической практике, так и в научных целях. Но и он не лишен недостатков, к которым стоит отнести малую глубину проникновения (около 0,2 мм) [233]. Как известно, рубцовые деформации могут иметь значительно большую глубину.

Лазерная доплеровская флюометрия (ЛДФ) – современный и перспективный метод диагностики рубцовых деформаций. ЛДФ – одна из оптических методик, позволяющих неинвазивно определить особенности микроциркуляции в области рубца, что позволяет определить стадию созревания рубцовой ткани. Подбор методов лечения гипотрофической, гипертрофической и келоидной рубцовой деформации в первую очередь основывается на стадии созревания ткани. ЛДФ – это достаточно простой в применении метод, который позволяет получить состояние микроциркуляторного русла в исследуемой области [9, 73]. В некоторых работах было показано применение ЛДФ для визуализации изменения микроциркуляции в рубцах после ожогов и лучевых поражений [73, 198]. Однако при нынешнем отсутствии критериев и методик работы с рубцовыми деформациями, метод не может широко использоваться в клинической практике, но открывает большие возможности в исследовании данной методики [10].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – новый диагностический метод оптической визуализации, который может быть применен для диагностики рубцовых деформаций [300]. С помощью данного исследования можно получить высококачественное изображение строения структуры, на данный момент широко применяется в офтальмологии для визуализации зрительного нерва, переднего сегмента глаза и сетчатки. Но преимущества данного метода (неинвазивность, точность) позволяют использовать его и в других сферах медицины, например, в хирургии и дерматологии [158]. Сканирование структур происходит на глубину 2 мм, метод отлично дополняет конфокальную микроскопию и высокочастотное ультразвуковое исследование [229].

Изучение технологии ОКТ в дерматологии продолжается уже около 30 лет, и за это время несколько аспектов технологии были существенно усовершенствованы. Диагностическая точность достигла такой точки, когда

диагностических биопсий можно избежать в одном из трех случаев [148], а чувствительность метода улучшилась с 42% до 90% [92, 134], что повысило качество изображения, а также улучшило понимание ключевых диагностических особенностей ОКТ [91].

Несмотря на значительные достижения в точности диагностики, планирования и мониторинга различных методов лечения, эта технология остается больше экспериментальной, чем применяемой в рутинной клинической практике врача.

ОКТ в дерматологии в настоящее время остается развивающейся технологией, потенциал которой еще предстоит полностью описать. С прогрессом в скорости обработки компьютерных данных, снижением цен на лазеры и повышением спроса на быстрые, точные и неинвазивные диагностические тесты эта технология имеет большой потенциал для дальнейшего повышения своей очевидной полезности в будущем.

Оптическая тканевая оксиметрия (ОТО) – это неинвазивный метод исследования, позволяющий оценить насыщение гемоглобина кислородом в исследуемых тканях. Окси- и дезоксигемоглобин способны поглощать свет в околонинфракрасном диапазоне, на этом и основана технология данного метода [33]. Сочетание измерений тканевой сатурации и состояние микроциркуляторного русла (с помощью ЛДФ) дает полную картину об особенностях и состоянии кровотока в рубцовой ткани. Это помогает избрать нужную тактику лечения для каждого конкретного случая.

Насыщение тканей кислородом (StO₂) является важным показателем жизнеспособности тканей [287]. Мониторинг оксигенации тканей также может помочь улучшить исходы при некоторых патологиях. Например, у недоношенных детей аномальная церебральная оксигенация связана с повреждением головного мозга [301], и есть большие надежды на то, что рутинный мониторинг и скорректированное лечение могут позволить снизить как смертность, так и заболеваемость [108, 112]. Сегодня известно, что этот вид рутинного мониторинга осуществим [176] и будет поддерживать оксигенацию мозга в пределах

определенного целевого диапазона [138]. Однако этот метод также перспективен в интенсивной терапии взрослых, анестезии и хирургии и все чаще применяется и, как было показано, предотвращает возможные послеоперационные осложнения [61]. Кроме того, послеоперационный мониторинг оксигенации в реконструктивной хирургии также значительно улучшил сохранность оперированных тканей, лоскутов, аутотрансплантатов. Кроме того, интра- и послеоперационный мониторинг сатурации тканей позволил определить критические значения жизнеспособности определенной ткани. Интересным методом количественного определения StO_2 является *ближняя инфракрасная спектроскопия* (NIRS). Этот метод, благодаря своему высокому временному разрешению, глубине проникновения до нескольких сантиметров, высокой портативности, простоте использования, безопасности и комфорту для испытуемых, приобрел популярность в последние годы [75]. Однако для некоторых применений оксиметрии NIRS не является оптимальным. Примером может служить бронхиальная ткань толщиной ≈ 2 мм, которая покрывает нижележащую легочную ткань. В этом случае NIRS, имеющая глубину проникновения в несколько сантиметров, будет улавливать сигнал от нижележащих легочных сосудов, что сводит на нет все исследование. То же самое относится и к оксиметрии других тонких слоев тканей.

На сегодняшний день было введено несколько алгоритмов измерения абсолютного StO_2 . Гейд и Грейзен сравнили четыре алгоритма и две модификации на жидком фантоме, имитирующем слизистую оболочку бронхов свиньи, с кооксиметрией и макромоделью свиньи для $StO_2=0\%$ и $StO_2=100\%$. Они сообщили о высокой корреляции ($r > 0,94$), но также и о высокой вариации до 33,5% между различными алгоритмами и кооксиметрией. Влияние температуры особенно важно в оксиметрии, поскольку алгоритмы либо нуждаются в специфических коэффициентах экстинкции гемоглобина, либо используют эталонный спектр для калибровки, который, как известно, зависит от температуры [303]. В результате, в зависимости от диапазона спектра, который использует каждый алгоритм, температура может влиять на измерение.

Таким образом, очень большое количество исследований дает понять о важности и высокой точности исследования любых тканей методом оптической тканевой оксиметрии. Метод отлично подходит для исследования рубцов и рубцовых деформаций и поможет подобрать наиболее верную комбинацию методов лечения. Необходимо активно внедрять исследование тканевой сатурации в рутинную клиническую практику врачей.

Лазерная флюоресцентная спектроскопия (ЛФС) – инновационный метод диагностики рубцовой ткани, основанный на возбуждении электронов в молекулах определенных соединений, заставляя их излучать свет (не всегда видимый). Широко применяется в онкологии [156, 230, 241, 269] для контроля динамики опухоли и в интраоперационной диагностике для выявления границ опухоли [182, 238]. Данный метод в литературе даже называют «оптической биопсией» [221]. Методика крайне перспективная для применения в области диагностики рубцовых деформаций *in vivo* [29]. ЛФС позволяет диагностировать на ранних стадиях различные патологии, определяя малейшие изменения в биохимическом составе любой рубцовой ткани, отслеживая спектры флюоресценции и их количество [4, 54, 87, 131, 196, 217, 304].

В недавних исследованиях на животных было отмечено, что количество содержания порфиринов в тканях, зарегистрированное с помощью метода ЛФС, напрямую коррелирует состояние острого воспаления в ткани [19, 29].

В совокупности с вышеприведенными методами определения тканевой сатурации, состояния кровотока и визуализацией, флюоресцентная спектрометрия способна определить преобладающий патологический процесс (фиброз, гипоксия, воспаление), что должно быть использовано для определения тактики лечения и реабилитации пациентов [33].

1.4. Современные аспекты методов лечения рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи и оценка качества жизни пациентов

Современные технологии резко шагнули вперед, и ежегодно количество способов лечения различных нозологий растет в геометрической прогрессии. Кроме того, совершенствуются существующие методы, разрабатывается новая техника, которая позволяет выполнять более точные манипуляции с меньшими затратами времени. С годами накапливается статистика о результатах лечения, о рецидивах заболеваний, что позволяет фильтровать неэффективные методики или комбинировать наиболее эффективные.

В настоящий момент совершенно точно можно сказать, что не существует единого метода коррекции для абсолютно любого рубца и рубцовой деформации. Каждый случай уникален и должен быть тщательно диагностирован для корректного подбора метода лечения или комбинации из нескольких методик [27, 28, 44, 89, 213].

1.4.1. Консервативные методы

С начала XX века исследователи оценили различные методы облучения, чтобы определить лучшие протоколы лечения келоидов [247]. В первую очередь было показано, что *лучевая терапия* является наиболее эффективной в качестве дополнительной терапии к хирургическому удалению по сравнению с монотерапией [231, 289]. Раньше келоиды лечили поверхностным [146] или ортовольтным рентгеновским излучением (фотонами) [137]. Рентгенотерапия приводит к ряду побочных эффектов, что сильно ограничивает ее применение в настоящее время [45]. Сейчас в качестве основного метода применяется электронно-лучевая терапия. Хотя механизм действия лучевой терапии неизвестен, исследования лучевой терапии *in vitro* продемонстрировали повышенную скорость преждевременного клеточного старения келоидных фибробластов и снижение пролиферации в зависимости от дозы [183]. Рентгеновская и электронно-лучевая

терапия – это две формы дистанционного внешнего лучевого излучения, в то же время альтернативным методом является применение локального облучения или брахитерапии. Брахитерапия по сравнению с внешней лучевой терапией имеет следующие преимущества [161]:

- более точная «доставка» и распределение излучения в целевой зоне;
- меньшее воздействие радиации на окружающую здоровую кожу;
- применение более низкой дозы облучения для достижения аналогичного терапевтического эффекта.

Брахитерапия, в свою очередь, может быть разделена на интерстициальную и поверхностную. Интерстициальная брахитерапия – это форма внутреннего облучения, при которой используется полый катетер, помещаемый в дерму келоидного рубца для проведения локальной лучевой терапии [273]. При применении интерстициальной брахитерапии могут быть использованы методы с низкой и высокой мощностью дозы. Термин «мощность дозы» относится к количеству излучения, доставленному за индивидуальный сеанс лечения, а также к общему времени лечения [161]. Брахитерапия с низкой мощностью дозы (LDR) отличается более длительным периодом применения (обычно 20–72 ч), требующим госпитализации в надлежащим образом экранированные свинцовые камеры [284]. В настоящее время в большинстве случаев применяется метод брахитерапии с высокой мощностью дозы (HDR). Это обусловлено лучшей переносимостью терапии, временем эффективного воздействия (не более 10 минут) и меньшей стоимостью [164, 289].

При поверхностной брахитерапии используется внешний носитель для доставки излучения, который прикрепляется к поверхности кожи с помощью липкой ленты. При этом методе отсутствует риск расхождения раны, присущий интерстициальной брахитерапии, при этом источник излучения так же регулируется в зависимости от контура рубца [239].

Проблему частых рецидивов, вследствие применения хирургической монотерапии удастся избежать при ее совмещении с послеоперационной лучевой терапией, которая подавляет функцию иммунных клеток и неоваскуляризацию

[223]. Обширные данные свидетельствуют о том, что послеоперационная лучевая терапия значительно снижает риск рецидива после удаления келоида [189, 192, 240].

Многие исследования показывают, что адъювантная лучевая терапия должна быть проведена сразу после операции для уменьшения рецидивов келоидов [84, 203]. Исследование показывает значительное уменьшение количества рецидивов келоидов при применении различных доз в зависимости от облучаемого участка. Так, при дозе 15 Гр / 3 раза / 3 дня частота рецидивов составляла 29,3%. При изменении доз облучения, в зависимости от реакции на терапию тех или иных участков тела, частота рецидивов составила 12,3%. Во всех случаях результат лечения оценивался после периода наблюдения не менее 18 месяцев [272].

Ретроспективное исследование возникновения рецидивов при монотерапии иссечением или с адъювантной терапией с применением брахитерапии, или внешней лучевой терапией показало, что 54% келоидов рецидивируют после хирургического иссечения (медиана наблюдения 9 месяцев), 19% – после иссечения, совмещенного с дистанционной лучевой терапией (медиана наблюдения 42 месяца), и 23% рецидивов возникло при применении брахитерапии, совмещенной с иссечением (медиана – 12 месяцев) [271].

В 2015 году Немецкая кооперативная группа по лучевой терапии доброкачественных заболеваний (GCG-BD) рекомендовала лучевую терапию после келоидэктомии в общей дозе от 16 до 20 Гр за 5 фракций в течение 1 недели в течение 24 часов после резекции. Они заявили, что это приведет к предполагаемой частоте рецидивов от 10% до 30% [248]. Хирургическое иссечение с последующей немедленной лучевой терапией (20 Гр/5 фракций) оказывает лучший местный эффект по сравнению с меньшими дозами терапии с частотой рецидивов 1,6% при наблюдении 40 месяцев с момента облучения [135].

Недостатками такого лечения являются возможное возникновение дерматитов, атрофия и теоретическая возможность канцерогенеза. Необходимо отметить, что время наблюдения большинства исследований недостаточное для

того, чтобы проследить возможное возникновение радиационно-индуцированных злокачественных новообразований.

Гормонотерапия может использоваться как монотерапия, так и в сочетании с хирургическими методами. Считается, что большинство известных эффектов кортикостероидов в первую очередь связано с их подавляющим действием на воспалительный процесс в ране [252], а во-вторых, с уменьшением синтеза коллагена и гликозаминогликанов, ингибированием роста фибробластов [127] и усилением дегенерации коллагена и фибробластов [107]. Внутриочаговое введение стероидов часто используется в качестве первой меры воздействия, при этом частота ответа находится в интервале от 50% до 100%, а частота рецидивов от 9% до 50% [99, 295]. Результаты могут быть улучшены, если кортикостероиды комбинировать с другими методами лечения, такими как хирургическое иссечение, импульсный лазер на красителях (PDL), лучевая терапия, применение 5-фторурацила и криотерапия [90, 167, 169, 295]. Хирургическое иссечение с интраоперационной местной инъекцией триамцинолона ацетонида и последующими повторными инъекциями с интервалом в неделю в течение 2–5 недель, а затем ежемесячными инъекциями в течение 4–6 месяцев, может дать хороший результат [94]. Местные побочные эффекты включают атрофию кожи и подкожной клетчатки, а также телеангиоэктазии и гипопигментацию [295].

Введение ферментных препаратов. Инъекции таких препаратов, как гиалуронидаза, лидаза, ронидаза, лонгидаза, очень эффективны в консервативной терапии рубцовых деформаций. Гиалуронидаза в составе расщепляет гиалуроновую кислоту, которая является цементирующим веществом в рубцовой соединительной ткани. В результате применения фермента повышается тканевая и сосудистая проницаемость, облегчается движение межклеточной жидкости, снижается отечность ткани, уплощаются и размягчаются рубцы [24]. Лонгидаза обладает системным действием и имеет иммуномодулирующие свойства [14, 69].

Ботулинический токсин типа А (БТА) ингибирует экзоцитоз ацетихолина, тем самым блокируя нервно-мышечную активацию, что приводит к абротимой мышечной атрофии [302]. Натяжение и напряжение мышечных волокон – факторы

патогенеза келоидов, и считается, что использование ботокса уменьшает напряжение на ране, предотвращая основное мышечное сокращение во время фазы заживления [305].

В исследовании некоторых зарубежных ученых 12 испытуемых с одним или несколькими келоидами получали лечение с помощью инъекций БТА в дозе от 70 до 140 Ед за сеанс с интервалом в 3 месяца в течение максимум 9 месяцев. 25% испытуемых имели отличные результаты, 41,6% – хорошие и 33% – хорошие без каких-либо неудач терапии, общая удовлетворенность пациентов была высокой [306].

Еще один отчет о 19 пациентах, получавших лечение с ежемесячными интервалами в течение 3 месяцев, показал аналогичные результаты с высокой удовлетворенностью пациентов и улучшением эритемы и зуда [302]. Имеются и некоторые противоречивые результаты, так как у четырех пациентов лечение не привело к какому-либо улучшению состояния келоидных тканей [106]. Данное лечение также может быть ограничено его стоимостью, потому что одно исследование потребовало 11 месяцев ежемесячных инъекций для выравнивания келоидных рубцов, а как известно, ботулотоксин – довольно дорогой препарат [256].

Применение силикона используется в течение более чем 30 лет для лечения и профилактики рубцовых изменений кожи. Существуют различные формы силикона, включая кремы, гели, спреи, силиконовые пластинки и жидкости [293]. Считается, что лечение с применением силикона в основном действует на ткань путем ее увлажнения [216, 296]. Силиконовые пластинки рекомендовано применять от 12 до 24 часов каждый день в течение 3–6 месяцев [215]. Они могут быть изготовлены в самоклеящейся форме, что освобождает от необходимости использовать пластыри и липкие ленты. В то же время они не подходят для использования на больших участках кожи и участках с высокой мобильностью, таких как суставы, использование на участках головы и шеи также может быть некомфортно для пациента [297]. Проспективное исследование, в котором оценивали влияние силиконовых пластинок на рубцы по Ванкуверской шкале у

пациентов с симметричными рубцами после лечения вальгусной деформации стопы, показало, что рубец на стопе после применения силиконовой пластинки оценивается лучше по всем параметрам, кроме длины, по сравнению с другой стопой, на которую не проводилось наложение силикона [282].

Силиконовый гель эффективно используется в качестве профилактики на ранних сроках после хирургического лечения у пациентов с гипертрофическими рубцами в анамнезе [222, 245]. Гель наносится на кожу тонким слоем, образуя адгезивный, прозрачный, непромокаемый слой. Силиконовый гель требуется наносить по два раза в день, ему отдается предпочтение для использования на видимых участках тела [215].

Также исследования продемонстрировали улучшение до 90% келоидных рубцов после использования силиконового гелевого покрытия [190] и значительное снижение частоты образования келоидных и гипертрофических рубцов после операции [222, 299].

5-фторурацил (5-FU) – это фторированный пиримидин, который действует как антиметаболический агент посредством ингибирования тимидилатсинтазы, тем самым прерывая синтез и нарушая функцию рибонуклеиновой кислоты (РНК) [129]. Обычно используется в качестве противоопухолевого препарата, но в то же время показывает эффективность в лечении келоидных и гипертрофических рубцов. В проведенных исследованиях было показано, что *in vitro* и *in vivo* он ингибирует пролиферацию фибробластов и индуцированную TGF- β экспрессию коллагена I типа [129, 219]. Существуют исследования, изучающие внутриочаговое введение 5-фторурацила в качестве монотерапии, внутриочаговое введение 5-фторурацила в сочетании с внутриочаговым введением триамцинолона ацетонида и внутриочаговое введение 5-фторурацила в качестве адъювантной терапии после хирургического иссечения рубца. В исследовании, изучавшем применение 5-фторурацила в качестве монотерапии у 28 пациентов в дозе 50 мг/мл с недельными интервалами в течение 12 недель, улучшение наблюдалось у 78,5% испытуемых и ни у одного испытуемого не было рецидива в течение 24 недельного периода наблюдения [219].

Другое исследование, включавшее 20 пациентов, которые также получали монотерапию 5-фторурацилом, показало улучшение более чем у 85% пациентов, однако, частота рецидивов составила 47% [177].

В сравнении с терапией кортикостероидами, 5-фторурацил показал более значимое улучшение [260]. В то же время, эффективность комбинации 5-фторурацила и триамцинолона ацетонида была выше монотерапии триамцинолона ацетонидом [121, 129, 144]. Так, значительное улучшение при комбинации этих препаратов показали 84% испытуемых, при монотерапии – 68% [129]. Систематический обзор лечения келоидов внутриочаговым введением 5-фторурацила показал, что лечение 5-фторурацилом было эффективным у 45–96% пациентов, а комбинация триамцинолона ацетонида с 5-фторурацилом показывает себя лучше, нежели монотерапия триамцинолоном ацетонида [103].

При лечении 43 пациентов с 50 келоидными рубцами, проходивших терапию внутриочаговыми инъекциями триамцинолоном ацетонида или 5-фторурацила в течение 6 месяцев, местные побочные эффекты были выше в группе пациентов, получавших терапию триамцинолоном ацетонида, при этом клиническая эффективность не была достоверно различной [288].

Введение 5-фторурацила также было изучено после хирургического иссечения. Так, исследование применения 5-фторурацила в качестве адъювантной терапии после хирургического иссечения показало частоту рецидивов 19% при наблюдении 12 месяцев [70]. Недавний метаанализ, сравнивающий введение 5-фторурацила с триамцинолоном ацетонида после хирургического иссечения, показал, что рецидив келоида был статистически ниже у пациентов, получавших 5-фторурацил по сравнению с монотерапией иссечением, в то время как триамцинолон был менее эффективен в снижении рецидива [264]. В исследованиях с 5-фторурацилом для лечения келоидов не было зарегистрировано никаких системных осложнений, включая анемию, лейкопению или тромбоцитопению [286]. Местные побочные эффекты включают боль в месте инъекции, изъязвление, ощущение жжения и гиперпигментацию [144, 219].

Прессотерапия. Сдавливание кожной раны используется не только для профилактики, но и для лечения гипертрофических рубцов и келоидов. Хотя прессотерапия уменьшает субъективные и объективные признаки и симптомы гипертрофических рубцов и келоидов, научные данные, подтверждающие их использование, слабы, а их клиническая эффективность также вызывает споры [279]. Исследования демонстрируют, что основным положительным эффектом прессотерапии является уменьшение высоты рубца [94, 205, 279].

Во многих исследованиях было показано, что компрессионная одежда уменьшает эритему, уменьшает высоту рубца и повышает податливость рубцов при ожоговых поражениях. Пациентам предписывается носить одежду не менее 23 часов в день [77, 242, 246, 280], снимая ее только для гигиенических мероприятий, и продолжать терапию в течение одного года [77, 208, 243, 246].

Компрессионная одежда нередко вызывает аллергические кожные реакции. В одном исследовании сообщалось, что лишь 32% исследуемых пациентов носили одежду согласно назначению, остальные часто пренебрегали лечением и халатно относились к предписанию врачей [168]. Если бы пациенты могли снимать одежду в течение более длительного периода времени, это, вероятно, уменьшило бы распространенность раздражения кожи, а также улучшило бы ее состояние.

Хотя 23 часа в сутки являются стандартным требованием для терапии [77], не было проведено никаких систематических научных исследований, чтобы определить, является ли это время ношения компрессионного белья необходимым. Кроме того, механизм действия при прессотерапии до конца не изучен, хотя считается, что давление работает за счет снижения синтеза коллагена в гипертрофических рубцах [207, 294]. В исследовании *in vivo* с использованием красных свиней применение давления в области гипертрофических рубцов привело к значительному снижению экспрессии коллагена I и III типа в течение двух недель после применения. Многочисленные исследования *in vitro* показали снижение экспрессии коллагена при воздействии давления, а также увеличение содержания матриксных металлопротеиназ (ММП) [165, 209, 294]. Были проведены дополнительные исследования для изучения того, как механическая стимуляция

влияет на сигнализацию клеток *in vitro*. В одном исследовании механическое давление приводило к увеличению продукции фосфорилированной c-Jun N-концевой киназы (JNK) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) в течение 5 минут, которые снижались обратно к исходному уровню в течение 20 минут [211]. Транзиторная активация этих белков предполагает, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, требуются ли длительные периоды давления для активации сигнальных путей, которые могут повлиять на гипертрофическое рубцевание.

Если более короткие периоды давления индуцируют сигнальные каскады, то вполне возможно, что 23 часа в сутки времени ношения не требуется для снижения экспрессии коллагена, увеличения экспрессии MMP и достижения наблюдаемых преимуществ прессотерапии.

Стоит обратить внимание на самые последние исследования в области лечения рубцовых деформаций с помощью прессотерапии [174]. Среда, окружающая механическое натяжение является критическим фактором в исходе рубцовых деформаций. Ранее было продемонстрировано, что снятие напряжения внутри послеоперационной раны снижает популяцию миофибробластов и экспрессию TGF- β 1, что приводит к значительному снижению рубцевания [173, 210]. Применение компрессионной одежды приводит к сжимающим силам как перпендикулярным, так и тангенциальным к поверхности кожи, эффективно уменьшая напряжение на ткани независимо от геометрии раны. Ранее было показано, что терапия одеждой под давлением уменьшает сокращение рубца и общую толщину рубца, одновременно улучшая гибкость и эластичность на моделях рубцов от ожогов [110, 139]. Было также показано, что давление значительно снижает общее содержание коллагена в рубцах у свиней [125].

Более раннее применение прессотерапии дает значительно большую пользу, чем применение в более поздние сроки [110]. Это согласуется с результатами метаанализа клинических исследований, в которых сообщалось о лучших результатах при более раннем начале прессотерапии [117, 280]. Однако в клинической практике начало терапии прижимной одеждой обычно происходит

гораздо позже, с задержками, возникающими из-за времени, необходимого для изготовления одежды, и воспринимаемой клиницистами хрупкости ожоговой раны [274].

Недостатками прессотерапии являются стоимость лечения, так как компрессионная одежда обычно изготавливается на заказ, а также значительное неудобство в ее использовании, так как она требует ношения в течение большей половины дня [77].

Хотя прессотерапия может оказывать благотворное воздействие, даже если она не начата на ранней стадии процесса заживления, существует мало высококачественных доказательств, подтверждающих ее эффективность в лечении существующих гипертрофических рубцов или келоидов [117, 291].

Плазмотерапия. Плазма, обогащенная тромбоцитами, представляет собой аутологичный раствор, состоящий из плазмы и большого количества тромбоцитов, в 5–7 раз превышающих обычные концентрации [236]. Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) применяется в различных косметических процедурах, в том числе и при коррекции рубцовых деформаций кожи в качестве метода, улучшающего показатели времени заживления ткани в комбинации с другими методами лечения [82, 86, 236]. PRP часто применяют в качестве добавки к методу аутотрансплантации жировой ткани [86, 97, 149]. Исследования, в которых изучалось сочетанное применение лазерных технологий, плазмы, обогащенной тромбоцитами, и жировых трансплантатов показали значительное улучшение текстуры, цвета и контуров рубцов через шесть месяцев наблюдения (оценка по Манчестерской шкале, по сравнению с изолированными методами (трансплантация жировой ткани, обогащенной PRP и лазерные технологии) [149, 290].

Использование добавок, полученных из аутологичной плазмы, имеет ряд потенциальных преимуществ благодаря способности доставлять высокие концентрации факторов роста к тканям-мишеням и улучшать параметры заживления ран и рубцевания. Однако, большинство доступных в настоящее время исследований имеют существенные недостатки, такие как небольшой размер

оцениваемой когорты, короткие периоды последующего наблюдения, а также неоднородность используемых параметров лечения, что затрудняет обобщение выводов [82].

Клеточные технологии. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) используются для предотвращения или ослабления чрезмерных воспалительных процессов, характерных для гипертрофических рубцов и келоидов. Для профилактики и лечения рубцовых деформаций используются различные методы доставки и дозы МСК [262]. Доставка осуществляется с помощью системных инъекций, местных инъекций (в рану, внутрикожно или подкожно) или через инженерный дермальный матрикс ткани, с высеянными на нем МСК [79, 142, 237]. Возможные механизмы, лежащие в основе лечения МСК, включают: модуляцию и ингибирование активности провоспалительных клеток, антифибротическую активность за счет подавления дифференцировки миофибробластов и выработки коллагена I и III типа и стимулирование ангиогенеза, посредством продукции факторов роста, которые способствуют пролиферации, миграции и дифференцировке эндотелиальных клеток [262].

Появляются данные об эффективности аутологичной пересадки жировой ткани при рубцовых деформациях [111, 235, 285]. Эти исследования показывают благотворное влияние на чрезмерные рубцовые деформации, с редким развитием побочных эффектов. Считается, что механизм, лежащий в основе жировой аутотрансплантации, заключается в том, что перенесенные жировые ткани доставляют полученные из жировой ткани МСК в рану.

1.4.2. Хирургические методы

Иссечение рубцовых деформаций. Данная методика лечения направлена на улучшение внешнего вида рубцовой деформации; в результате иссечения и затем сшивания краев раны можно получить тонкий незаметный рубец. Данная методика применима, когда имеется достаточная мобильность мягких тканей и небольшая ширина рубца [11].

Хирургическое удаление может включать полное иссечение очага поражения с одномоментным сшиванием краев ран или бритвенное иссечение, оставленное для заживления вторичным натяжением. В целом частота рецидивов при хирургическом иссечении, как единственном способе лечения, колеблется от 45% до 100%, и в одном исследовании из 43 пациентов, перенесших хирургическое иссечение ушных келоидов, 51,2% имели рецидив в течение 1 года [100]. Уменьшение рецидивов было зарегистрировано при применении адьювантной лучевой терапии, интерферона (ИФН), кортикостероидов и пр. Частота рецидивов после иссечения с адьювантной лучевой терапией колеблется от 0% до 8,6% [120, 136, 244].

Общие принципы минимизации риска рецидива во время хирургического иссечения включают щадящие методы обработки в местах первичного заживления раны, надлежащим образом спланированное закрытие раны таким образом, чтобы свести к минимуму напряжение на раневом ложе, закрытие в пределах расслабленных линий натяжения кожи и использование интрадермальных швов, когда это необходимо для уменьшения натяжения при закрытии раны. Послеоперационный уход должен включать в себя давящие повязки для предотвращения рецидива.

Иссечение рубца должно производиться параллельно линиям Лангера, при сведении краев раны не должно быть сильного натяжения. После мобилизации края раны могут быть соединены с помощью пластыря, интрадермального либо эпидермального непрерывного шва (с последующим удалением) или интрадермально наложенных резорбирующихся нитей [11].

Применение эспандеров. Имплантация эспандеров подкожно в близко лежащих областях используется в случаях обширных рубцов, когда требуется растянуть кожу для реконструкции дефекта и при этом избежать излишнее натяжение тканей [38]. В России наиболее часто применяются силиконовые и латексные эспандеры, причем силиконовые считаются наиболее инертными [1, 12, 37]. Постепенное введение физиологического раствора в эспандер позволяет индивидуально подобрать объем тканей, нужный для реконструкции без

натяжения. Постепенное растяжение кожи может происходить до трех месяцев, в зависимости от размера деформации и состояния кожи пациента. Данный метод всегда сочетается с рядом других методов, иногда он входит в состав сложных реконструктивных пластических операций [81], например, при обширных ожогах [46].

Дермабразия. Цель дермабразии состоит в том, чтобы выровнять уровень кожи в приподнятой области шрама; это может быть достигнуто с помощью алмазных фрез, проволочных щеток. В ходе процедуры необходимо повредить сосочковый слой дермы, чтобы обеспечить повторную эпителизацию и образование нового коллагена при сохранении более глубоких слоев кожи. Любая травма глубже, чем папиллярная дерма, например, ретикулярная дерма или ниже, приводит к значительно повышенному риску образования рубцов.

Дермабразия может быть выполнена с местной анестезией или местным обезболивающим кремом. Следует постоянно напоминать пациенту о необходимости прекратить прямое воздействие солнечных лучей. Пациент также должен быть очень внимателен к защите от солнца в целом, чтобы уменьшить вероятность усиления воспаления или гиперпигментации раны [113].

Липофилинг. Аутотрансплантация жировой ткани была введена в качестве лечения атрофических рубцов и рубцовых деформаций довольно давно. Она не только улучшает контур и заполняет области недостатков ткани, но и все больше внимания уделяется ее способности регенерировать и реконструировать окружающие ткани [143]. Исследования показали, что жировые стволовые клетки обладают ангиогенными и антиапоптотическими свойствами, что оказывает влияние на заживление ран, восстановление мягких тканей и ремоделирование рубцов [166, 214].

Жировая трансплантация была впервые описана Нейбером в 1893 году для заполнения втянутого рубца в области нижнего края глазницы. С тех пор она медленно развивалась в течение следующего столетия, и в 1992 году Коулмен описал свою методику, которая улучшила общую выживаемость жировых клеток [119]. Методика Коулмана лежит в основе современных техник липофилинга. С тех

пор жировая трансплантация все чаще используется в широком спектре клинических применений. В настоящее время она широко используется в реконструкции и увеличении груди, как дополнительная процедура для улучшения контура и мельчайшего рельефа реконструированной груди или как самостоятельная методика реконструкции груди [96, 98, 151, 153, 197, 268]. Методика также часто используется в качестве дополнительной процедуры при коррекции возрастных изменений и реконструкции лица [160].

Использование жировой трансплантации в качестве варианта лечения рубцов в последнее время получило широкое распространение, и в литературе имеется множество данных, подтверждающих ее применение для лечения рубцов в целом [285]. Однако роль липофилинга конкретно в келоидах и гипертрофических рубцах описана недостаточно хорошо.

Преимущество липофилинга перед имплантациями различных филлеров состоит в том, что собственная жировая ткань полностью биосовместима и не вызывает иммунных реакций в организме [35, 36].

В последние годы все больше исследуется эффективность лечения рубцовых деформаций с помощью липофилинга. Особенно эффективен данный метод в отношении ожоговых рубцовых деформаций [150]. Из трех видов липофилинга главную роль в отношении рубцов играют МСК ЖТ (мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани). Стромально-васкулярная фракция жировой ткани богата клетками с огромным регенеративным потенциалом и противовоспалительным действием [95, 152, 262].

Во многих исследованиях отмечено, что липофилинг не только восполняет объем ткани при атрофических рубцовых деформациях, но и уменьшает рубцовую контрактуру. Метод отлично работает в случаях с болезненными и стягивающими рубцовыми деформациями, которые нарушают подвижность суставов [234]. Также существуют исследования, которые доказывают, что липофилинг отлично способствует регенерации подкожно-жировой клетчатки и дермы, а снижение боли в области рубцовой деформации связывают с высвобождением в области рубца нервных волокон [175].

Несмотря на ограниченность и малое количество статей в литературе, обнадеживающие клинические результаты были получены при использовании жировой пластики на келоидах и гипертрофических рубцах. Вместе с современным теоретическим и иммуногистохимическим пониманием, полученным в результате других лабораторных исследований и исследований на животных, литература действительно подтверждает, что жировая трансплантация может играть определенную роль в лечении келоидных и гипертрофических рубцовых деформаций, но в этой терапии еще многое предстоит изучить и исследовать.

Реконструктивно-пластические методы. Пластическая реконструктивная хирургия используется при обширных рубцовых контрактурах. Данный метод особенно сложен в области головы и шеи из-за анатомических особенностей в данной области, разницы толщины и мобильности кожи на соседних участках, малого количества кожных покровов. Реконструкция местными тканями отлично практикуется в области шеи при серьезных контрактурах 1 и 2 степени [62].

Существует множество видов кожной пластики, метод подбирается хирургом индивидуально с учетом индивидуальных особенностей пациента и конкретной рубцовой деформации, в частности.

Пластика местными тканями имеет множество преимуществ: малая травматичность, возможность выполнения под местной анестезией, быстрота выполнения манипуляции, не требуется наличие дорогостоящего оборудования [17]. Но, конечно, реконструкция с использованием местных тканей не лишена и ряда недостатков, к ним можно отнести: невозможность применения при обширных и глубоких рубцовых деформациях, непереносимость компонентов местной анестезии. Одни из самых распространенных методик местной кожной пластики – это реконструкции с помощью встречных треугольных лоскутов [34] и Z-пластика [263]. Самым распространенным осложнением после подобных пластик является некроз вершечек треугольников или лоскутов полностью, поэтому треугольные и Z-образные лоскуты требуют высокой квалификации хирурга и определенных методик швов, реабилитации [30]. При планировании операции в каждом отдельном случае хирург принимает решение о возможности

иссечь рубцовую деформацию полностью или только часть наиболее грубых рубцов [59].

При невозможности замещения дефекта после иссечения обширной рубцовой деформации может быть применена пластика лоскутом на временной питающей ножке или так называемая «Итальянская пластика» [18, 55]. История данного метода реконструкции началась более 500 лет назад, а около 100 лет назад он уже научно разрабатывался и осваивался известным итальянским анатомом и практикующим врачом профессором Тальякоччи [126, 250, 265]. Метод хорошо себя зарекомендовал и широко используется по сей день. К недостаткам данного метода можно отнести довольно долгий период времени приживления ткани в реципиентом ложе до пересечения питающей ножки. Это означает, что пациент вынужден принимать определенное положение и чаще всего это приносит определенный дискомфорт [255].

Реконструктивная пластика методом «стебельчатого шагающего лоскута» (лоскут Филатова) позволяет избежать длительной иммобилизации пациента по итальянской методике и отлично подходит для реконструкции наиболее сложных зон лица (Н-зона). К недостаткам стебельчатого лоскута стоит отнести многоэтапность данной процедуры, длительность, высокую вероятность возникновения зоны некроза и отмирание стебля [67]. В современной клинической практике данный метод довольно активно применяется с внесением некоторых незначительных изменений, особенно в реконструкции носа после различных травм, ожогов [13, 78]. Конечно, в некоторых случаях пластику мягких тканей необходимо дополнить восстановлением костно-хрящевого каркаса с помощью аутотрансплантатов либо имплантов [155, 212].

Применение пластики свободными лоскутами в области головы и шеи считается нецелесообразным, особенно при больших размерах рубцовых деформаций [58]. Связано это с тем, что кожа с других участков тела сильно отличается по структуре от кожи лица, и после аутотрансплантации таких участков, они могут эстетически выглядеть хуже, чем рубцовая деформация.

Криохирургические методы лечения. Криотерапия представляет собой замораживание рубца различными методами с целью уменьшения его объема и профилактики возникновения рецидива. В настоящее время варианты криотерапии включают воздействие спреем, внешнюю контактную терапию и внутриочаговое введение. По сравнению с распылительной и контактной криотерапией, внутриочаговая криотерапия способствует более сильному замораживанию аномального келоида и часто требует меньшего количества сеансов лечения для удовлетворительного результата рубца [162]. Внутриочаговая криотерапия проводится путем введения иглы с криозондом или без него в продольную ось келоидного рубца, что позволяет парам жидкого азота замораживать ткань. Во время криотерапии температура келоидного рубца опускается ниже -22°C [162].

Рабочий механизм, с помощью которого криотерапия разрушает келоидный рубец, основан на двух фазах разрушения клеток: физической фазе и сосудистой фазе. Во время физической фазы быстрое замораживание вызывает прямое повреждение клеток за счет образования острых кристаллов льда [179]. Более того, дифференциальное замораживание клеточных компартментов приводит к изменению осмотических градиентов и дисбалансу электролитов, вызывая необратимое повреждение клеток. В сосудистой фазе повреждение или нарушение микроциркуляции приводит к разрушению клеток посредством ишемического некроза [178].

Гистологические исследования после криотерапии выявили несколько значительных изменений в структуре рубцовой ткани. Биопсия рубца после лечения продемонстрировала реорганизацию коллагеновых волокон в более компактную параллельную форму, сопоставимую с классическим рубцом. Кроме того, показано, что в келоидной ткани, подвергшейся криотерапии, уменьшается количество миофибробластов и тучных клеток, а также продукция TGF- β кожными фибробластами [187, 270].

Криотерапия использовалась для лечения гипертрофических рубцов или келоидов в качестве монотерапии или в сочетании с другими методами лечения, такими как внутриочаговые инъекции стероидов [163]. Лечение, сочетающее

криотерапию и инъекции триамцинолона в очаг поражения, значительно улучшает гипертрофические рубцы и келоиды [71, 185, 167]. Тем не менее, было также отмечено, что язвы, вызванные внутриочаговой криотерапией, долго заживают. Кроме того, значительным побочным эффектом этой терапии является депигментация [179, 180, 181]. Обзор восьми исследований, которые соответствовали критериям включения, показал, что средний объем рубца уменьшился в пределах 51–63%, но полное удаление рубца в среднем отсутствовало. Рецидив келоидных рубцов находился в диапазоне 0–24% [179].

Лазерная деструкция. По мере развития лазерных технологий исследования показывали постепенный прогресс в уменьшении толщины рубца, невропатической боли и необходимость хирургического удаления, а также улучшении пигментации рубца, эритемы, податливости, текстуры, высоты, зуда, термочувствительности, контрактуры, функции и общего качества жизни благодаря лазерному лечению [76, 80, 199, 200, 201, 308].

Импульсный лазер на красителе (PDL) является основой для лечения эритематозных рубцов. Длины волн PDL (585 или 595 нм) являются избирательно поглощаемыми оксигемоглобином. Лазер коагулирует микроциркуляторное русло рубца, тем самым уменьшая эритему [195]. PDL уменьшает гипертрофию рубца путем подавления пролиферации фибробластов, снижения TGF- β и фактора роста соединительной ткани (CTGF), способствующий внеклеточному росту сигнальной киназы (ERK) и усиления P38-опосредованного апоптоза фибробластов [278].

Импульсные лазеры на красителе (PDL) часто сочетают с фракционными технологиями. Так, показано, что незрелые гипертрофические рубцы с высотой более 3 мм лучше поддаются комбинированной терапии PDL в сочетании с фракционным CO₂-лазером по сравнению с использованием одного PDL [122]. Комбинированная терапия CO₂-лазером и IPL (Intense pulsed light) показывает лучшее лечение в отношении зрелых гипертрофических рубцов по сравнению с CO₂-фракционным лазером [145].

Проведенное проспективное (25 месяцев) когортное исследование до и после лечения ожоговых пациентов с гипертрофическими рубцами с использованием

импульсного лазера на красителе и фракционного CO₂-лазером показало, что лазерная терапия значительно улучшает как признаки, так и симптомы гипертрофических ожоговых рубцов по результатам оценки объективных и субъективных инструментов [200].

Результаты другого исследования также подтверждают значительное улучшение толщины, текстуры, цвета и симптомов после лечения CO₂-лазером. Прежде всего, качество жизни пациентов с незрелыми и зрелыми рубцами (до 23 лет после травмы) значительно улучшилось после всего лишь одного сеанса лечения [76].

Лазерная терапия используется в сочетании с инъекциями кортикостероидов, при этом результаты улучшаются при их одновременном внутриочаговом введении (триамцинолона ацетонид) [195].

Фракционные лазеры расщепляют один лазерный луч на сотни микропучков, которые создают небольшие термические повреждения (так называемая микротермальная зона) при сохранении окружающей кожи [184].

Повреждение тканей локализуется только на участках, попавших под воздействие лазера, и эпителизация происходит как из придаточных структур, так и из промежуточных зон ткани, не попавших под воздействие лазера. Двумя основными параметрами, которыми обладают фракционные лазеры, являются энергия импульса и плотность. От энергии импульса зависит глубина проникновения лазерного луча и, соответственно, величина слоя коагулированной ткани. Так, чем выше энергия импульса, тем глубже осуществляется воздействие лазера. Величина плотности импульса отражает процентное соотношение зон, попавших под воздействие лазера к незатронутым зонам.

Фракционные лазеры можно подразделить на абляционные и неабляционные в зависимости от их воздействия на роговой слой. Абляционные фракционные лазеры приводят к разрушению рогового слоя кожи, в то время как неабляционные фракционные лазеры оставляют функционально и гистологически неповрежденный роговой слой. Абляционные фракционные лазеры обладают

большой эффективностью, однако требуют более длительного времени восстановления и обладают более высоким риском осложнений [186, 276].

Реабилитация после различных методов лечения. В ближайшем послеоперационном периоде наиболее важными аспектами, которые следует учитывать, являются поддержание влаги в разрезе, предотвращение инфекции и уменьшение воспаления [116]. Все эти аспекты необходимо контролировать, пока происходят все репарационные процессы. Влажность может поддерживаться окклюзионной повязкой или наложением мази. Чаще всего мазь с антибиотиками накладывают на послеоперационный разрез, потому что она не только сохраняет влагу, но и помогает предотвратить инфекцию. Длительное использование мази с антибиотиками не рекомендуется, так как это может привести к раздражению и воспалению кожи. Поддержание разреза в чистоте и регулярное удаление любой крови или корки может еще больше помочь улучшить заживление кожи [204].

Через 1 неделю все нерезорбируемые швы удаляются. По мере удаления швов на разрезы можно накладывать стрипы, чтобы уменьшить натяжение [74]. В это время все еще очень важно держать рану влажной. Хотя антибактериальная мазь больше не нужна, особенно для чистых заживающих ран без признаков инфекции, использование других окклюзионных мазей может усилить заживление ран.

Важно информировать пациентов о возможности того, что внешний вид рубца может измениться, и не менее важно внимательно следить за заживлением рубца. Если шрам кажется увеличивающимся в размерах или становится красным и приподнятым, пациент должен явиться на осмотр к лечащему врачу.

1.5. Важные аспекты оценки качества жизни после лечения рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи

В настоящее время одним из наиболее важных факторов в длинном процессе диагностики, лечения и реабилитации пациентов наконец стало качество жизни человека и всяческое его улучшение [47]. Рубцовые деформации влияют на

качество жизни, психологическое и психическое состояние человека, особенно если они локализованы в области головы и шеи [93, 172, 220, 253]. У разных пациентов могут возникать разные психоэмоциональные реакции. Одни начинают проявлять во всем излишнюю осторожность, недоверчивость, придавать слишком много значения малейшим, по их мнению, отклонениям в здоровье (ипохондрия). Другие, напротив, становятся совершенно безразличными ко всему, теряют всякий интерес к жизни, становятся замкнутыми. Третьи адекватно оценивают свое состояние, отлично справляются и переживают период лечения деформаций в области шеи и лица [15]. Поэтому разработка новых методов лечения и реабилитации остается актуальной даже при таком большом выборе тактик лечения [56].

Рубцовые деформации часто являются причинами зуда и болезненных ощущений, что сильно сказывается на повседневной жизни человека. Кроме того, рубцы могут стать причиной такой серьезной психической нозологии, как дисморфофобии [169, 283]. Данное расстройство относят к видам ипохондрических расстройств психики и обсессивно-компульсивных расстройств, которые существенно повышают риски попыток самоубийств. Также стоит отметить, что любые виды психических заболеваний сложно поддаются лечению, а терапия часто приносит различные соматические заболевания.

Отдельной проблемой являются и экономические аспекты. Обширные рубцовые деформации, нарушающие функции органов, и психические заболевания (дисморфофобия, депрессия) нередко ведут к инвалидизации пациента. Таким образом, молодой, работоспособный человек без каких-либо серьезных соматических заболеваний не способен работать и обучаться в полной мере.

Для оценки влияния келоидных рубцов на психическое здоровье человека были проведены исследования [188]. Пациенты ответили на вопросы для определения наличия симптомов дисморфофобии (the Body Dysmorphic Symptoms Scale (BDSS) [159]. BDSS – это шкала самооценки, предназначенная для измерения симптомов дисморфических заболеваний тела у лиц, обращающихся к пластическим хирургам и испытывающих чрезмерную озабоченность и тревогу по

поводу своей физической внешности. BDSS является специфическим инструментом для идентификации симптомов дисморфических расстройств организма, который может сотрудничать в скрининге пациентов в предоперационный период в пластической хирургии. Таким образом, баллы, превышающие или равные нулю, указывают на апатию с негативными симптомами образа тела.

Применялась также шкала самооценки Розенберга [258]. Предложения расположены в четырехбалльной шкале Лайкерта, начиная от «полностью согласен» до «полностью не согласен». Каждая альтернатива имеет значение от нуля до трех, добавляя окончательный счет от нуля до тридцати, где ноль – лучшее значение для самооценки, и тридцать – худшее. Шкала имеет десять закрытых значений, пять из которых относятся к позитивному «я-образу» или «самоценности», а пять – к негативному «я-образу» или «самооценке».

Существует ряд других шкал, позволяющих оценить состояние и влияние рубцов на жизнь человека. Они помогают определить, насколько имеющиеся рубцы и рубцовые деформации мешают в различных аспектах жизни пациента. Другие шкалы помогают оценить все характеристики рубцов, от цвета до наличия зуда. Рассмотрим наиболее распространенные шкалы.

Ванкуверская шкала оценки рубцов (Vancouver scar scale, VSS) впервые была предложена в 1990 году для оценки патологического состояния при ожогах, а позже расширена до использования в оценке линейных рубцов [249]. Она оценивает четыре параметра: васкуляризацию, высоту/толщину, эластичность и пигментацию.

Манчестерская шкала (Manchester scar scale, MSS) была предложена в 1998 году и оценивает пять параметров: цвет (в сравнении с окружающим участком, 1–4 балла), текстура (матовая или блестящая, 1–2 балла), рельеф (от невыступающего до келоидного, 1–4 балла), смещение окружающих тканей (от отсутствия до выраженного, 1–4 балла) и плотность (от нормального до жесткого, 1–4 балла) [72].

Шкала оценки рубцов наблюдателем и пациентом (Patient and Observer Scar Assessment Scale, POSAS) включает две подшкалы, которые дают возможность сравнить степень оценки рубцов врачом и пациентом [63, 283]. Подшкала оценки врача состоит из 6 параметров: васкуляризации, пигментации, рельефа, толщины, эластичности и площади рубца относительно исходной раны. Подшкала оценки пациента включает в себя рельеф, плотность, толщину, цвет, а также болезненность и зуд. Все параметры оцениваются в баллах от 1 до 10.

Шкала оценки рубцов (Stony Brook Scar Evaluation Scale, SBSES) была предложена как шкала, оценивающая в двоичной системе (0 или 1) каждый из пяти параметров рубца: ширину (>2 мм / ≤ 2 мм), высоту (выше или ниже окружающей кожи/на одном уровне), цвет (темнее окружающей кожи/одинаковый или светлее), следы от швов (есть/нет), общий вид (плохой/хороший) [132]. Общий балл колеблется от 0 до 5.

Дерматологический индекс качества жизни (The Dermatology Life Quality Index, DLQI) – метод анкетирования пациентов, применяющийся для оценки степени воздействия дерматологического заболевания на разные аспекты жизни пациента, характеризующие качество его жизни в целом [154].

Визуальная аналоговая шкала (Visual analog scale, VAS) представляет собой психометрический тип опросной шкалы. Это инструмент измерения субъективных характеристик или установок, которые нельзя измерить напрямую. Отвечая на вопросы VAS, респонденты указывают уровень своего согласия с утверждением, указывая позицию на непрерывной линии между двумя конечными точками.

Опросник САН (самочувствие, активность, настроение) был разработан для оценки психоэмоционального состояния. САН представляет собой таблицу, с тридцатью попарно расположенными противоположными по значению друг другу характеристиками, которые отражают различные аспекты психоэмоционального состояния (самочувствие, активность, настроение). Между каждой парой полярных характеристик расположена шкала значений. Каждому аспекту психоэмоционального состояния соответствует 10 шкал. Крайняя степень выраженности положительного состояния оценивается в 7 баллов, а крайняя

степень отрицательного – в 1 балл. Результат представляет собой среднее значение суммы баллов по каждому из трех аспектов психоэмоционального состояния. При этом важны не только значения каждого аспекта в отдельности, но также и их соотношение.

Подводя итог, 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 [8, 45, 93, 102, 109, 118, 280].

Выраженные дефекты и деформации кожи и мягких тканей, которые вызывают патологические рубцы, особенно в области лица и шеи, снижают качество жизни, нарушают функцию, провоцируют развитие психологических заболеваний, снижают работоспособность и духовные возможности человека, в ряде случаев порождают развитие интеркуррентных заболеваний с необратимыми последствиями [20, 136, 216, 267, 287]. Неадекватный подход к лечению, без учета сроков и процессов завершенности рубцеобразования приводит к рецидивам заболевания [29, 107, 170, 191, 257, 280, 292, 298].

Особенности рубцовых деформаций зависят не только от характера повреждения, возраста, пола, сопутствующей патологии и количества проведенных лечебных процедур, но и от их морфологических и молекулярных особенностей [8, 101, 107, 118, 191, 280]. 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.

Такие протоколы обследования пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами с помощью патоморфологических и иммуногистохимических исследований требуют систематизации и разработки алгоритмов по применению диагностических схем для пациентов с разными типами рубцовых деформаций на разных сроках их формирования. Только благодаря клинико-морфологическому анализу с оценкой гистологических и иммуногистохимических значений можно изучить особенности гипертрофических

и келоидных рубцов, подобрать корректное лечение на разных сроках формирования рубцовых тканей, исходя из индивидуальных особенностей.

Для повышения эффективности лечения с учетом гистологических и иммуногистохимических особенностей гипертрофических и келоидных рубцов на разных сроках развития рубцовой ткани, улучшения качества жизни необходимо дальнейшее совершенствование методов диагностики и лечения с помощью проведения комплексного клинико-морфологического обследования, что несомненно является актуальной задачей современной пластической и реконструктивной хирургии.

ГЛАВА 2. 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).

2.1. Общая характеристика клинических исследований

Было проведено многоцентровое открытое проспективное рандомизированное исследование 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.

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. Рубцовые деформации 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. Данные о них представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Перенесенные и сопутствующие заболевания

№	Группы болезней	Заболевания	Рубцовые деформации мягких тканей	
			Абс.	%
1	Болезни нервной системы	Депрессия, невроз, энцефалопатия, деменция	193	67,5
2	Болезни эндокринной системы	Сахарный диабет, узловой зоб, тиреоидит, синдром Иценко-Кушинга, гиперальдостеронизм	86	30
3	Болезни сердца	Гипертоническая болезнь сердца, стенокардия, нарушения ритма, инфаркт миокарда	18	6,2
4.	Болезни сосудов	Облитерирующий эндартериит, варикозное расширение вен нижних конечностей	9	3
5.	Болезни органов дыхания	Бронхит, пневмония, бронхиальная астма, частые ОРВИ	9	3,4
6.	Болезни желудочно-кишечного тракта	Гастрит, панкреатит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, гастрит	23	8
7.	Болезни мочевыделительной системы	Пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь	4	1,4
8.	Онкологические заболевания	Рак легких, рак желудка, рак кожи, рак молочной железы, рак предстательной железы	-	-
9.	Кожные болезни	Дерматит, экзема, микозы, псориаз	3	1
10.	Болезни костной системы	Болезни суставов, позвоночника	7	2,4
11.	Гинекологические болезни	Фибромиома матки, эрозия, аднексит, сальпингоофорит	12	4,2
12.	Инфекционные болезни	Вирусные гепатиты В, С, сифилис	4	1,4
13.	Болезни глаз	Катаракта, глаукома	5	1,7

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 рубцовыми деформациями головы и шеи.

Вопросы отягощенной наследственности при образовании рубцовых деформаций до сих пор остаются дискутируемыми. В нашем исследовании из 286 пациентов наследственность была отягощена у 34 пациентов (11,8%). Отягощенная наследственность при келоидных рубцах составила 18% у пациентов, что свидетельствует о существовании определенной наследственной предрасположенности к их развитию. Данный факт учитывался при выборе тактики лечения у данной группы пациентов с последующим наблюдением.

2.2. Дизайн исследования

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 рубцовыми деформациями 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 , MMP1, 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 [51]). Метод заключался во введении жировой ткани в область рубцового дефекта или деформации из расчета его размера. При этом в область дефекта вводится жировая ткань в объеме, на 10–15% превышающем размер дефекта, и сразу после завершения операции чрезкожно во введенный жир осуществляют инъекции плазмы, обогащенной факторами роста, в объеме 0,1–0,2 мл на одну инъекцию, в точках, размещенных в шахматном порядке на расстоянии 0,5–1,5 см друг от друга;
- 44 пациентам с несформированными гипертрофическими рубцами было проведено криолазерное лечение. Для проведения криолазерной деструкции патологических рубцовых деформаций кожи под местной анестезией (5 мл ропивакаина 100 мг/мл) мы проводили однократное криовоздействие на рубцовую ткань аппаратом КРИО-05. Не дожидаясь оттаивания, выполняли лазерное иссечение замороженного рубца световым скальпелем углекислого лазера (лазерный хирургический аппарат ЛХК – 20-01 «Ланцет-2»). При лазерной деструкции рубцовой ткани до работы с лазером в толщу рубца вводился дипроспан с разведением 1:4, после чего осуществлялась лазерная деструкция на аппарате «Ланцет-2» (Патент РФ на изобретение 2744669 [53]) (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.

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

2.3. Фотографирование пациентов

Пациентов фотографировали до операции, на 1, 3, 7, 14-е сутки после операции и в отдаленном послеоперационном периоде – через 1, 3, 6 месяцев и год. Положение при фотографировании анфас, профиль и определялось расположением рубцовой ткани. Фото документация осуществлялась с помощью камеры Iphone 10X с использованием объектива с фокусным расстоянием около 40–50 см. В дальнейшем снимки архивировались на персональный компьютер через файлообменник. Для каждого пациента при первичном обращении была создана папка с ФИО и номером. Для объективизации исследования все пациенты

фотографировались с использованием равноценного формата и параметров фотографирования. Использовались стандартные проекции положения частей тела пациента относительно фотокамеры и условия фотографирования (угол освещения, фон).

2.4. Методы обследования больных

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.

Перед плановыми операциями пациенту проводилось обследование: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, группа крови, резус фактор, анализ крови на гепатит В, С, ВИЧ, RW. Больные проходили обследование – рентген органов грудной клетки и электрокардиограмму сердца. С марта 2020 года – кровь на антитела, а также мазки на COVID.

В случае выявления нарушений функции пациенты были осмотрены профильными специалистами (оториноларинголог, офтальмолог) с проведением дополнительного обследования: аудиометрии, активная передняя ринометрия, акустическая ринометрия, эндоскопическое исследование, компьютерная томография и т. д.

По показаниям проводилось магнитно-резонансная томография области головы и шеи.

2.4.1. Методы микроскопического исследования

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 МОНКИ 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 [307].

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 [102, 105].

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 антимышиным 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 [105, 115].

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% (Рисунок 1А);
- умеренная реакция (++) от 20 до 40% (Рисунок 1Б);
- низкая реакция (+) < 20% (Рисунок 1В).

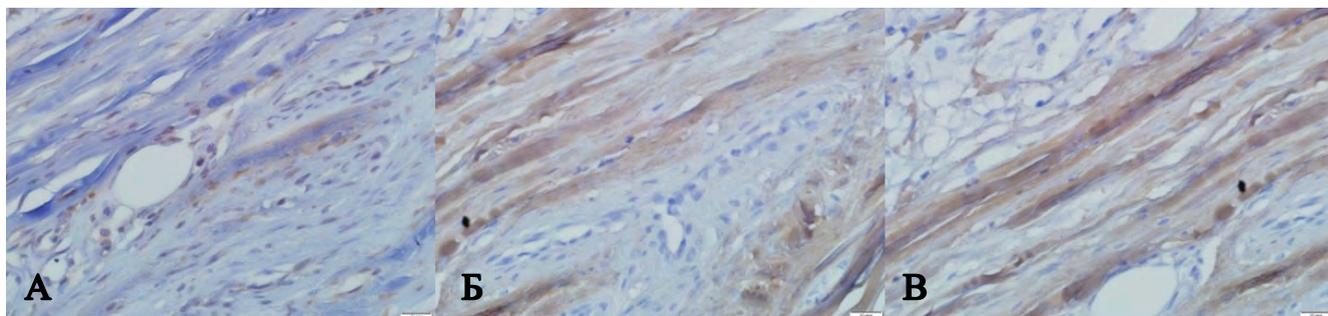


Рисунок 1 – Иммуногистограмма интенсивности содержания коллагенов в соответствии с разработанными эталонами. А – выраженная реакция. Б – умеренная реакция. В – низкая реакция

2.5. Анализ динамики клинических показателей статуса пациентов с рубцовыми деформациями в разные сроки их лечения

Мы анализировали динамику клинических показателей статуса пациентов с рубцовыми деформациями 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 рубцовых деформаций,
- 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.

2.6. Оценка качества жизни по стандартному дерматологическому опроснику ДИКЖ

Рубцовые деформации мягких тканей области головы и шеи в значительной степени отрицательно влияют на качество жизни пациентов, поскольку являются эстетически значимым дефектом (непривлекательный вид, субъективные ощущения). Учитывая локализацию в области лица и шеи, рубцовые деформации могут даже вызывать дисморфофобию. Поэтому современные исследования по разработке новых методов всегда должны учитывать показатели качества жизни, то есть влияние терапии на повседневное функционирование пациентов, что, по сути, и является конечной целью лечения.

Для оценки качества жизни нами оценивались критерии по стандартному дерматологическому вопросу – ДИКЖ. Он заполнялся самостоятельно пациентами на приемах до лечения, через 1 месяц после лечения и через 1 год после обращения (отдаленные результаты наблюдений). Вопросник Дерматологического Индекса Качества Жизни 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 (Таблица 2).

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 рубцовых деформаций, 8–16 баллов средняя степень тяжести, более 16 баллов – тяжелое течение.

Таблица 2 – Вопросник Дерматологического Индекса Качества Жизни

Номер вопроса	Вопрос	Очень сильно (очень часто)	Сильно (часто)	Несильно	Совсем нет или затрудняюсь ответить
	Количество баллов	3	2	1	0
1	Насколько сильно Вас беспокоят зуд, боль, жжение, болезненность кожи?				
2	Насколько неуверенно Вы чувствовали себя в повседневной жизни из-за состояния своей кожи?				
3	Насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вам при совершении покупок, в хозяйственной работе?				
4	Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды?				
5	Насколько сильно состояние Вашей кожи помешало Вашим контактам с окружающими, активному отдыху?				
6	Насколько сильно состояние Вашей кожи помешало Вам в занятиях физкультурой и спортом?				
7	Помешало ли Вам состояние Вашей кожи в работе или учебе?				
8	Влияло ли состояние Вашей кожи на отношения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами?				
9	Насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Вам интимные отношения?				
10	Насколько сильно лечение Вашего заболевания изменило порядок Вашей жизни (например, Вы потеряли много времени, денег, уделяли меньше внимания работе, семье)?				

2.7. Статистика

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.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

В настоящей главе рассматриваются особенности клиники и течения рубцовых деформаций мягких тканей 286 пациентов, проходивших обследование и лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и на кафедре онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского и Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2016 по 2022 годы. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

3.1. Клинические особенности рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи

Тщательный анализ анамнеза, клинической картины и течения раневого процесса пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцовыми деформациями в области головы и шеи является одной из важнейших проблем кожно-пластической и реконструктивно-восстановительной хирургии. Понимание клинической картины патологического процесса рубцевания приведет к правильному выбору метода лечения и получению хорошего и функционального, и эстетического результата.

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 (Таблица 3). 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 (Таблица 4). 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% ($p < 0,05$).

Таблица 3 – Анализ данных по гистологическому типу и полу

			Пол		Всего
			М	Ж	
Тип	ГР	Количество	71	105	176
		% в Тип	40,3%	59,7%	100,0%
		% в Пол	62,8%	60,7%	61,5%
	КР	Количество	42	68	110
		% в Тип	38,2%	61,8%	100,0%
		% в Пол	37,2%	39,3%	38,5%
Всего	Количество	113	173	286	
	% в Тип	39,5%	60,5%	100,0%	
	% в Пол	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 4 – Анализ данных по гистологическому типу и возрасту

			Возраст					Всего
			18–30	31–40	41–50	51–60	60–80	
Тип	ГР	Количество	36	58	47	24	11	176
		% в Тип	20,5%	33,0%	26,7%	13,6%	6,3%	100,0%
		% в Пол	69,2%	57,4%	52,2%	75,0%	100,0%	61,5%
	КР	Количество	16	43	43	8	0	110
		% в Тип	14,5%	39,1%	39,1%	7,3%	0,0%	100,0%
		% в Пол	30,8%	42,6%	47,8%	25,0%	0,0%	38,5%
Всего	Количество	52	101	90	32	11	286	
	% в Тип	18,2%	35,3%	31,5%	11,2%	3,8%	100,0%	
	% в Пол	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Важным аспектом было расположение рубцовой ткани, которое представлено в Таблице 5. При анализе локализации необходимо было учитывать расположение рубцовых деформаций в области жизненно важных органов (глаз и

окологлазничная зона, ушная раковина, нос, пространство вокруг рта, верхней и нижней губы). От этого будет зависеть наличие или отсутствие функционального нарушения и снижения показателей качества жизни у пациентов данной группы.

При анализе локализации у всех типов рубцовых деформаций 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%). Данные таблицы 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, как представлено на Рисунках 2 и 3.

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

Нами были проанализированы пациенты со зрелыми и незрелыми гипертрофическими и келоидными рубцовыми деформациями в зависимости от пола (Таблица 6).

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.



Рисунок 2 – Больная Р. с РД щечной, предушной, подбородочной областей справа. Состояние после криодеструкции и 3 курсов кортикостероидов. При гистологическом исследовании определен гипертрофический рубец с участками атрофии



Рисунок 3 – Больной Ш., 46 лет с Диагнозом: Рубцовая деформация щечной области, ската и спинки носа справа (обратился к врачам через 6 недель после появления проведения ПХО раны, полученной в результате травмы болгаркой)

Таблица 6 – Распределение зрелых и незрелых гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций в зависимости от пола

			Пол		Всего
			М	Ж	
Группа	ЗКР	Количество	11	27	38
		% в Группа	28,9%	71,1%	100,0%
		% в Пол	9,7%	15,6%	13,3%
	ЗГР	Количество	35	54	89
		% в Группа	39,3%	60,7%	100,0%
		% в Пол	31,0%	31,2%	31,1%
	НКР	Количество	31	41	72
		% в Группа	43,1%	56,9%	100,0%
		% в Пол	27,4%	23,7%	25,2%
	НГР	Количество	36	51	87
		% в Группа	41,4%	58,6%	100,0%
		% в Пол	31,9%	29,5%	30,4%
Всего		Количество	113	173	286
		% в Группа	39,5%	60,5%	100,0%
		% в Пол	100,0%	100,0%	100,0%

Возраст обратившихся с разными типами рубцовых деформаций и на разных сроках их существования также был проанализирован и представлен в Таблице 7.

Таблица 7 – Распределение зрелых и незрелых гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций в зависимости от возраста

			Возраст					Всего
			18–30	31–40	41–50	51–60	61–80	
Группа	ЗКР	Количество	6	13	16	3	0	38
		% в Группа	15,8%	34,2%	42,1%	7,9%	0,0%	100,0%
		% в Возраст	11,5%	12,9%	17,8%	9,4%	0,0%	13,3%
	ЗГР	Количество	21	30	22	11	5	89
		% в Группа	23,6%	33,7%	24,7%	12,4%	5,6%	100,0%
		% в Возраст	40,4%	29,7%	24,4%	34,4%	45,5%	31,1%
	НКР	Количество	10	30	27	5	0	72
		% в Группа	13,9%	41,7%	37,5%	6,9%	0,0%	100,0%
		% в Возраст	19,2%	29,7%	30,0%	15,6%	0,0%	25,2%
	НГР	Количество	15	28	25	13	6	87
		% в Группа	17,2%	32,2%	28,7%	14,9%	6,9%	100,0%
		% в Возраст	28,8%	27,7%	27,8%	40,6%	54,5%	30,4%
Всего		Количество	52	101	90	32	11	286
		% в Группа	18,2%	35,3%	31,5%	11,2%	3,8%	100,0%
		% в Возраст	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

В группе со зрелыми келоидными рубцовыми деформациями 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 рубцовыми деформациями, были в диапазоне от 18 лет до 50 (82%) и (60,9%).

Важным аспектом в выборе метода лечения является размер рубцовой ткани. Эти данные были нами также проанализированы и представлены в Таблице 8. 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 рубцовых деформациях в большинстве случаев размер был от 1 до 3 см² (44,7%) и (40,3%). В группе со зрелыми и незрелыми гипертрофическими рубцовыми деформациями 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.

Таблица 8 – Распределение зрелых и незрелых гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций в зависимости от размера рубцовой ткани

			Размер				Всего
			До 1 см ²	1–3 см ²	3–6 см ²	Больше 6 см ²	
Группа	ЗКР	Количество	8	17	8	5	38
		% в Группа	21,1%	44,7%	21,1%	13,2%	100,0%
		% в Размер	15,7%	14,4%	8,5%	21,7%	13,3%
	ЗГР	Количество	19	36	26	8	89
		% в Группа	21,3%	40,4%	29,2%	9,0%	100,0%
		% в Размер	37,3%	30,5%	27,7%	34,8%	31,1%
	НКР	Количество	14	29	25	4	72
		% в Группа	19,4%	40,3%	34,7%	5,6%	100,0%
		% в Размер	27,5%	24,6%	26,6%	17,4%	25,2%
	НГР	Количество	10	36	35	6	87
		% в Группа	11,5%	41,4%	40,2%	6,9%	100,0%
		% в Размер	19,6%	30,5%	37,2%	26,1%	30,4%
Всего	Количество	51	118	94	23	286	
	% в Группа	17,8%	41,3%	32,9%	8,0%	100,0%	
	% в Размер	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Важным моментом при тщательном анализе рубцовых деформаций были жалобы пациентов на нарушение функции и эстетики в области головы и шеи. Поэтому эти данные были нами проанализированы и представлены в Таблице 9. Из 286 пациентов с разными видами рубцовой ткани в 70,6% были жалобы на

функциональные нарушения (дыхания, 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.

Таблица 9 – Распределение зрелых и незрелых гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций в зависимости от наличия нарушения функции и эстетики в области рубца

			Нарушение		Всего
			Эстетика	Функция	
Группа	ЗКР	Количество	7	31	38
		% в Группа	18,4%	81,6%	100,0%
		% в Нарушение	8,3%	15,3%	13,3%
	ЗГР	Количество	34	55	89
		% в Группа	38,2%	61,8%	100,0%
		% в Нарушение	40,5%	27,2%	31,1%
	НКР	Количество	15	57	72
		% в Группа	20,8%	79,2%	100,0%
		% в Нарушение	17,9%	28,2%	25,2%
	НГР	Количество	28	59	87
		% в Группа	32,2%	67,8%	100,0%
		% в Нарушение	33,3%	29,2%	30,4%
Всего		Количество	84	202	286
		% в Группа	29,4%	70,6%	100,0%
		% в Нарушение	100,0%	100,0%	100,0%

В группе с келоидными рубцовыми деформациями 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. Анализ расположения рубцовой ткани рядом или в области зон риска (параорбитальная, область носа, ушная раковина, область кожи верхней и нижней губы) имеет особое значение, и эти данные рассмотрены в Таблице 10.

Таблица 10 – Распределение зрелых и незрелых гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций в зависимости от расположения в области критических зон

			Зона риска		Всего
			Да	Нет	
Группа	ЗКР	Количество	3	35	38
		% в Группа	7,9%	92,1%	100,0%
		% в Зона риска	8,6%	13,9%	13,3%
	ЗГР	Количество	15	74	89
		% в Группа	16,9%	83,1%	100,0%
		% в Зона риска	42,9%	29,5%	31,1%
	НКР	Количество	7	65	72
		% в Группа	9,7%	90,3%	100,0%
		% в Зона риска	20,0%	25,9%	25,2%
	НГР	Количество	10	77	87
		% в Группа	11,5%	88,5%	100,0%
		% в Зона риска	28,6%	30,7%	30,4%
Всего		Количество	35	251	286
		% в Группа	12,2%	87,8%	100,0%
		% в Зона риска	100,0%	100,0%	100,0%

Из 286 пациентов у 251 было расположение рубцовых деформаций рядом с функционально важными органами и составило 87,8% случаев. У 110 пациентов с келоидными рубцовыми деформациями 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 (Таблица 11).

Из 286 пациентов первичные РД были диагностированы в 107 (37,4%) случаях, рецидивные – у 179 (62,6%) (Рисунок 4, Рисунок 5). Рецидив был подтвержден гистологически и клинически как появление рубцово-измененной ткани на послеоперационном рубце или близлежащей ткани. Рецидивные рубцовые деформации 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 ($p < 0,05$).

Таблица 11 – Рецидивы зрелых и незрелых гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций

			Рецидив	Первичный	Всего
Группа	ЗКР	Количество	38	0	38
		% в Группа	100,0%	0,0%	100,0%
		% в Рецидив	21,2%	0,0%	13,3%
	ЗГР	Количество	37	52	89
		% в Группа	41,6%	58,4%	100,0%
		% в Рецидив	20,7%	48,6%	31,1%
	НКР	Количество	72	0	72
		% в Группа	100,0%	0,0%	100,0%
		% в Рецидив	40,2%	0,0%	25,2%
	НГР	Количество	32	55	87
		% в Группа	36,8%	63,2%	100,0%
		% в Рецидив	17,9%	51,4%	30,4%
Всего		Количество	179	107	286
		% в Группа	62,6%	37,4%	100,0%
		% в Рецидив	100,0%	100,0%	100,0%



Рисунок 4 – Больная С. с Диагнозом: Рецидив рубцовой деформации боковой поверхности шеи слева. Состояние после лазерного иссечения с 3 курсами кортикостероидов. При гистологическом исследовании определен келоидный рубец



Рисунок 5 – Больной Д. с рецидивом РД заушной области слева. Состояние после криодеструкции. Рецидив через 1 месяц. При гистологическом исследовании определен келоидный рубец

Для пациентов с разными типами патологических рубцовых деформаций 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 (Таблица 12).

Таблица 12 – Анализ симптома боли у зрелых и незрелых гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций

			Боль		Всего
			Есть	Нет	
Группа	ЗКР	Количество	38	0	38
		% в Группа	100,0%	0,0%	100,0%
		% в Боль	22,0%	0,0%	13,3%
	ЗГР	Количество	29	60	89
		% в Группа	32,6%	67,4%	100,0%
		% в Боль	16,8%	53,1%	31,1%
	НКР	Количество	69	3	72
		% в Группа	95,8%	4,2%	100,0%
		% в Боль	39,9%	2,7%	25,2%
	НГР	Количество	37	50	87
		% в Группа	42,5%	57,5%	100,0%
		% в Боль	21,4%	44,2%	30,4%
Всего		Количество	173	113	286
		% в Группа	60,5%	39,5%	100,0%
		% в Боль	100,0%	100,0%	100,0%

У 107 из 110 (97,2%) пациентов с келоидными рубцовыми деформациями 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 ($p < 0,05$).

Нами также были проанализированы симптомы «стяжения» у зрелых и незрелых гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций (Таблица 13).

Таблица 13 – Анализ симптома рубцового «стяжения» у зрелых и незрелых гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций

			Стянутость		Всего
			Есть	Нет	
Группа	ЗКР	Количество	34	4	38
		% в Группа	89,5%	10,5%	100,0%
		% в Стянутость	13,3%	13,3%	13,3%
	ЗГР	Количество	76	13	89
		% в Группа	85,4%	14,6%	100,0%
		% в Стянутость	29,7%	43,3%	31,1%
	НКР	Количество	66	6	72
		% в Группа	91,7%	8,3%	100,0%
		% в Стянутость	25,8%	20,0%	25,2%
	НГР	Количество	80	7	87
		% в Группа	92,0%	8,0%	100,0%
		% в Стянутость	31,3%	23,3%	30,4%
Всего		Количество	256	30	286
		% в Группа	89,5%	10,5%	100,0%
		% в Стянутость	100,0%	100,0%	100,0%

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 рубцовыми деформациями. 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» (Таблица 14). Данные показатели были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Таблица 14 – Анализ симптома зуда у зрелых и незрелых гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций

			Зуд		Всего
			Есть	Нет	
Группа	ЗКР	Количество	37	1	38
		% в Группа	97,4%	2,6%	100,0%
		% в Зуд	33,6%	0,6%	13,3%
	ЗГР	Количество	0	89	89
		% в Группа	0,0%	100,0%	100,0%
		% в Зуд	0,0%	50,6%	31,1%
	НКР	Количество	70	2	72
		% в Группа	97,2%	2,8%	100,0%
		% в Зуд	63,6%	1,1%	25,2%
	НГР	Количество	3	84	87
		% в Группа	3,4%	96,6%	100,0%
		% в Зуд	2,7%	47,7%	30,4%
Всего		Количество	110	176	286
		% в Группа	38,5%	61,5%	100,0%
		% в Зуд	100,0%	100,0%	100,0%

Подробный анализ расположения рубцовых деформаций разных типов рядом с органами зрения, слуха, дыхания, нарушения эстетических и функциональных компонентов проанализированы и представлены в Таблице 15.

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 (Рисунок 6, Рисунок 7). Данные показатели были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Таблица 15 – Локализация зрелых и незрелых гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций в зоне риска в зависимости от наличия нарушения функции и эстетики

					Зона риска		Всего
					Нет	Да	
Группа	ЗКР	Нарушение	Эстетика	Количество	3	4	7
				% в Нарушение	42,9%	57,1%	100,0%
				% в Зона риска	100,0%	11,4%	18,4%
			Функция	Количество	0	31	31
				% в Нарушение	0,0%	100,0%	100,0%
				% в Зона риска	0,0%	88,6%	81,6%
		Всего		Количество	3	35	38
				% в Нарушение	7,9%	92,1%	100,0%
				% в Зона риска	100,0%	100,0%	100,0%
	ЗГР	Нарушение	Эстетика	Количество	12	22	34
				% в Нарушение	35,3%	64,7%	100,0%
				% в Зона риска	80,0%	29,7%	38,2%
			Функция	Количество	3	52	55
				% в Нарушение	5,5%	94,5%	100,0%
				% в Зона риска	20,0%	70,3%	61,8%
		Всего		Количество	15	74	89
				% в Нарушение	16,9%	83,1%	100,0%
				% в Зона риска	100,0%	100,0%	100,0%
	НКР	Нарушение	Эстетика	Количество	1	14	15
				% в Нарушение	6,7%	93,3%	100,0%
				% в Зона риска	14,3%	21,5%	20,8%
			Функция	Количество	6	51	57
				% в Нарушение	10,5%	89,5%	100,0%
				% в Зона риска	85,7%	78,5%	79,2%
		Всего		Количество	7	65	72
				% в Нарушение	9,7%	90,3%	100,0%
				% в Зона риска	100,0%	100,0%	100,0%

Продолжение Таблицы 15

				Зона риска		Всего
				Нет	Да	
НГР	Нарушение	Эстетика	Количество	6	22	28
			% в Нарушение	21,4%	78,6%	100,0%
			% в Зона риска	60,0%	28,6%	32,2%
		Функция	Количество	4	55	59
			% в Нарушение	6,8%	93,2%	100,0%
			% в Зона риска	40,0%	71,4%	67,8%
	Всего		Количество	10	77	87
			% в Нарушение	11,5%	88,5%	100,0%
			% в Зона риска	100,0%	100,0%	100,0%
Всего	Нарушение	Эстетика	Количество	22	62	84
			% в Нарушение	26,2%	73,8%	100,0%
			% в Зона риска	62,9%	24,7%	29,4%
		Функция	Количество	13	189	202
			% в Нарушение	6,4%	93,6%	100,0%
			% в Зона риска	37,1%	75,3%	70,6%
	Всего		Количество	35	251	286
			% в Нарушение	12,2%	87,8%	100,0%
			% в Зона риска	100,0%	100,0%	100,0%



Рисунок 6 – Пациент П., 45 лет. Диагноз: Рубцовая деформации преддверия носа и носогубных областей. Тотальный дефект колумеллы



Рисунок 7 – Пациентка У., 41 год. Диагноз: Рубцовая деформация нижних век. Выворот нижних век (1,5 месяца после блефаропластики нижних век)

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.

Течение рубцовых деформаций, склонность к возникновению рецидивов, эффективность лечения, функциональные и эстетические результаты зависят от многих факторов, но одними из основных являются клинико-морфологическая форма, локализации, размеры очагов, глубина проникновения в подлежащие ткани.

В случае выраженных функциональных нарушений в анатомически неблагоприятных зонах, находящихся рядом с жизненно важными органами (орган зрения, нос, орган слуха, околоротовая область), мы считаем, что можно начинать хирургическое лечение в более ранние сроки, и эти сроки должны учитываться индивидуально.

Таким образом, в спектр нашего исследования вошли 286 пациентов с гипертрофическими и келоидными клинико-морфологическими типами РД головы и шеи. В связи с этим, приведенные в настоящей главе данные могут служить основанием для объективного анализа результатов специальных исследований.

ГЛАВА 4. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ И КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В данной главе подробно проанализированы гистологические и иммуногистохимические параметры, влияющие на состояние рубцово-измененной ткани, рассмотрены разные типы реакций, характерные для гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций. Проведение сравнительного анализа разных типов патологических рубцов позволило создать единую концепцию патогенеза и патоморфологической алгоритм диагностики.

4.1. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование гипертрофических рубцов

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 (Рисунок 8, Рисунок 10). Структура гипертрофического рубца характеризуется наличием утолщенных, хаотично расположенных коллагеновых волокон, окрашивающихся пикрофуксином по Ван-Гизону в красный цвет, сохранением эластики (Рисунок 8Б, 8В, 8Г). 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 9А, 9Б).

При ИГХ-исследовании особенности гипертрофических рубцов зависели от степени зрелости (Рисунок 8, Рисунок 11). В зрелых гипертрофических рубцах преобладал коллаген I типа (Рисунок 8Д). 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 8Е, Рисунок 10).

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.

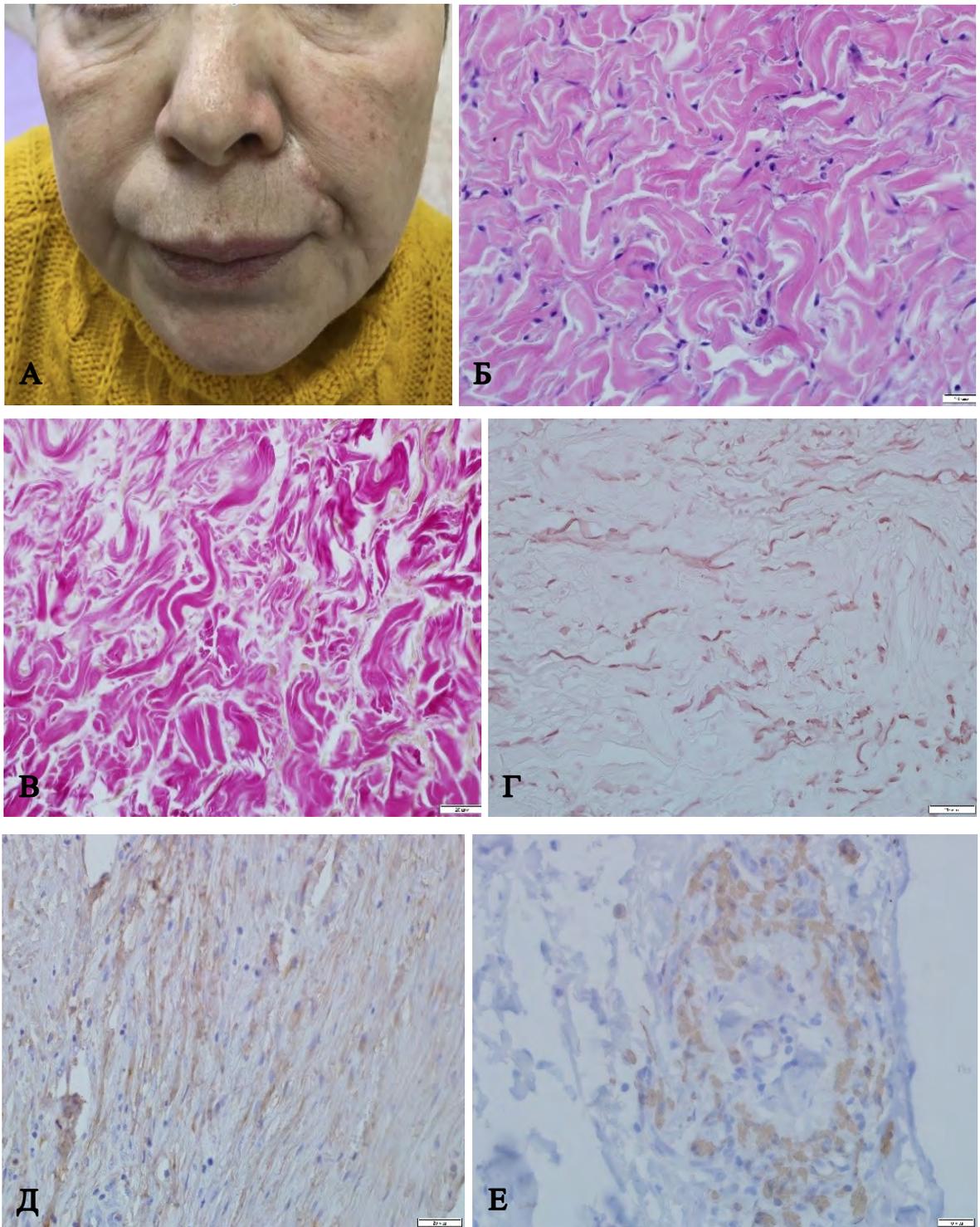


Рисунок 8 – Гипертрофические рубцы. А – пациентка с гипертрофическим рубцом в области левой носогубной складки. Б – зрелый рубец. Хаотично расположенные утолщенные коллагеновые волокна. Окраска гематоксилином и эозином. В – зрелый рубец. Хаотично расположенные утолщенные коллагеновые волокна, окрашенные в красный цвет. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Г – зрелый рубец. Сохраненные 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

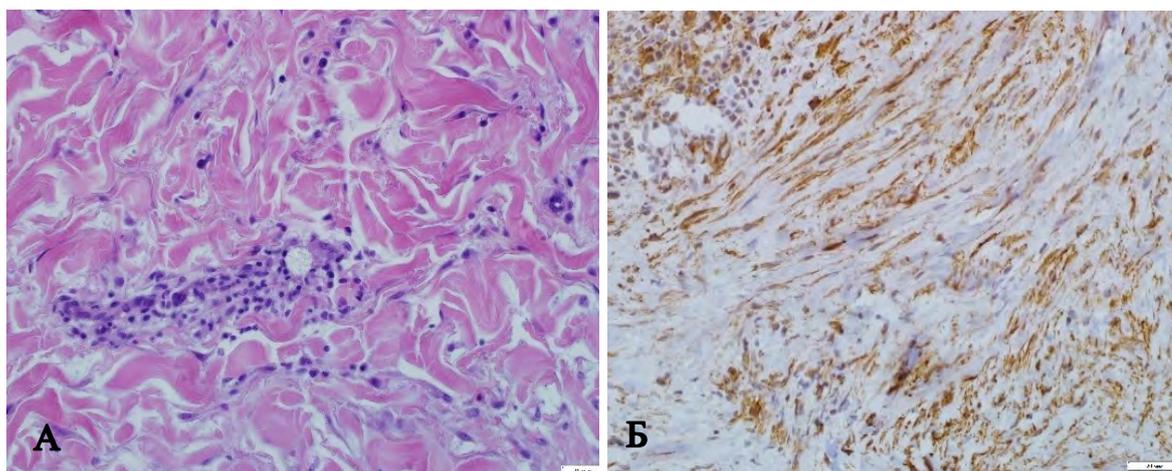


Рисунок 9 – Гипертрофические рубцы. А – незрелый рубец с воспалительной периваскулярной инфильтрацией и сосудами капиллярного типа. Окраска гематоксилином и эозином. Б – незрелый рубец. SMA1-положительные миофибробласты среди клеток инфильтрата

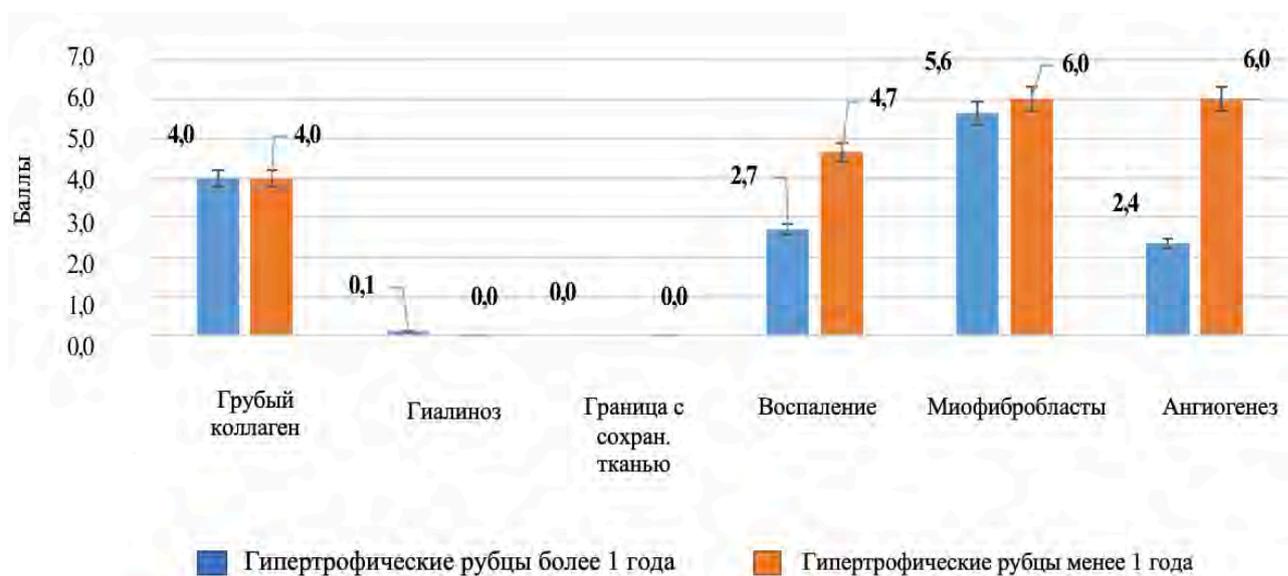


Рисунок 10 – Морфологическая характеристика гипертрофических рубцов

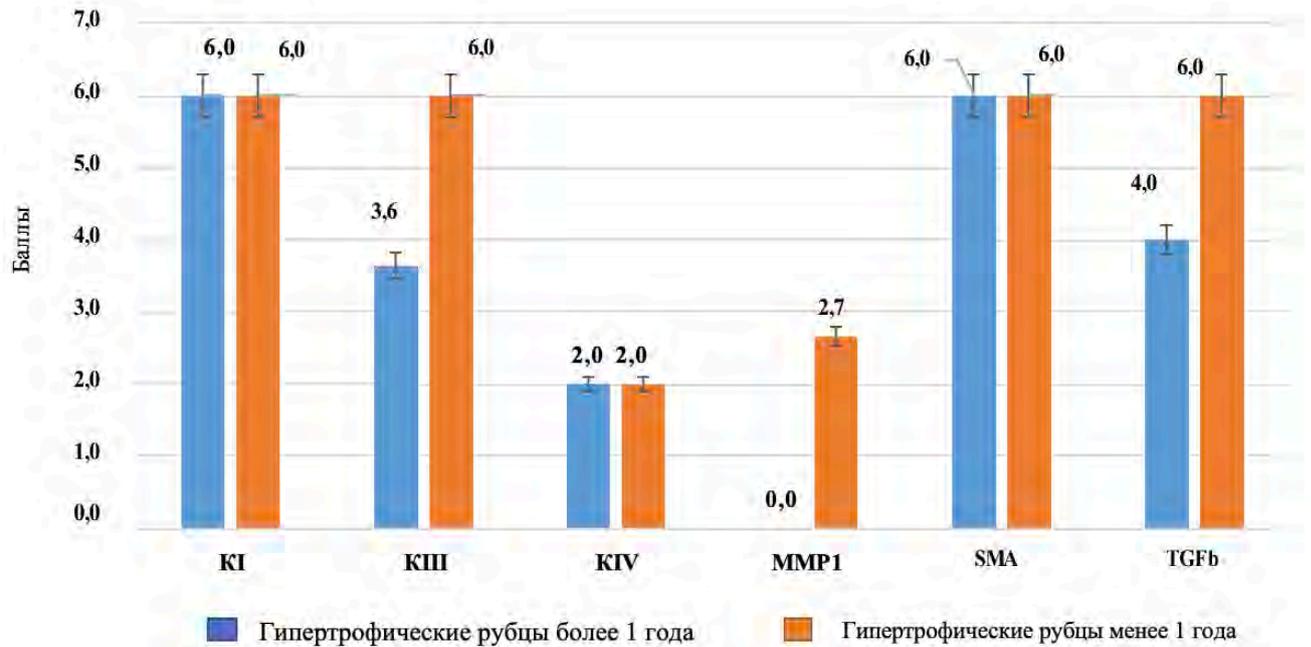


Рисунок 11 – Иммуногистохимическая характеристика гипертрофических рубцов

4.2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование келоидных рубцов

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%). Поэтому сравнение зрелых и незрелых келоидных рубцов позволило установить нам ряд морфологических особенностей келоидных рубцов в зависимости от степени их зрелости (Рисунок 12). 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 (Рисунок 12Б, 12В). 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 12Г).

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 13А), менее выражена реакция остеокластоподобных гигантских многоядерных клеток. В ряде случаев зона отграничения нечеткая. Описанные различия отражают стадийность репаративных процессов в келоидных рубцах, что соответствует данным литературы [191].

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 (Рисунок 13Б) 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 .

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 (Рисунок 14).

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 15).

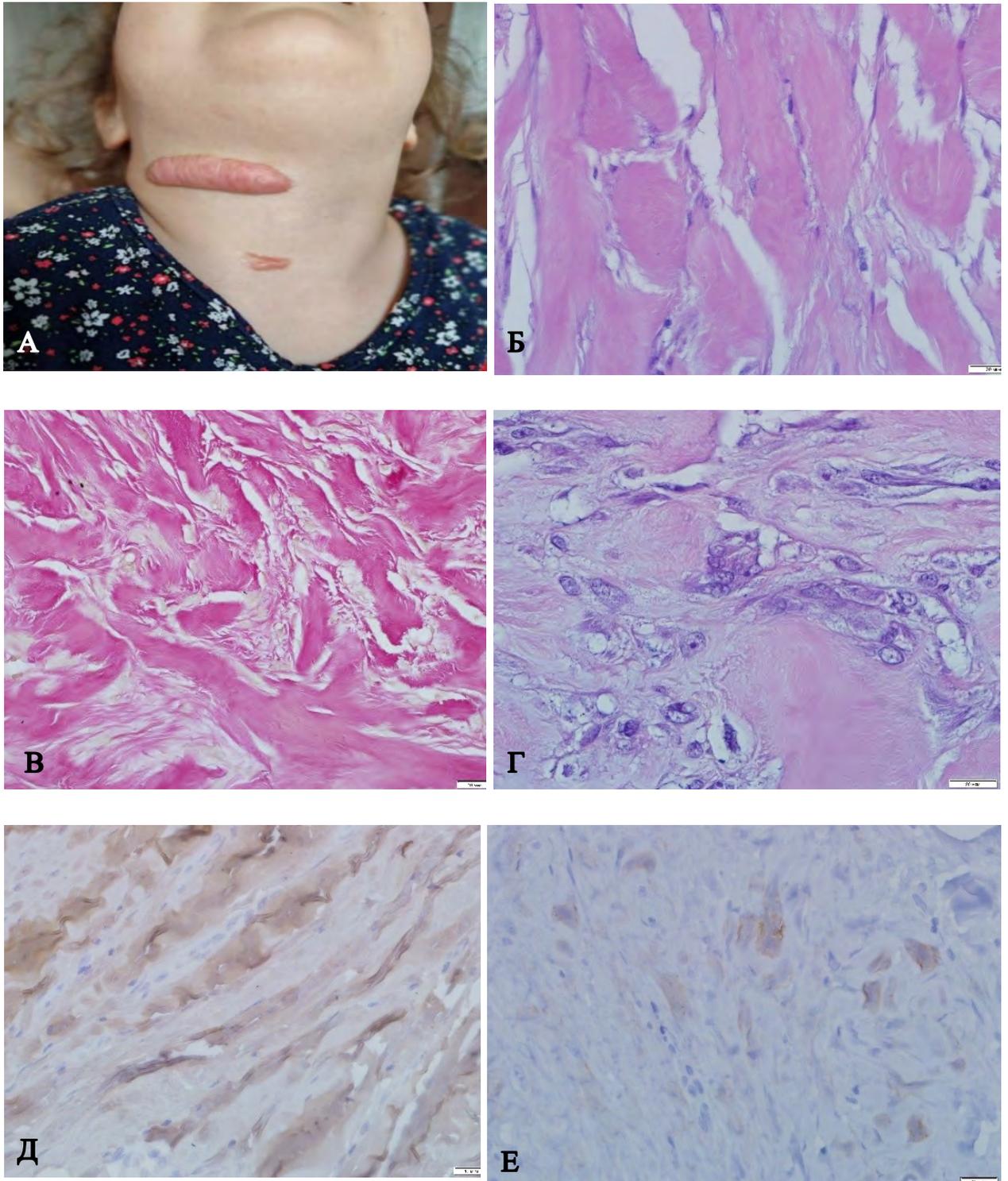


Рисунок 12 – Келоидные рубцы. А – пациентка с келоидным рубцом в области шеи. Б – зрелый рубец. Хаотично расположенные грубые, гиалинизированные коллагеновые волокна. Окраска гематоксилином и эозином. В – зрелый рубец. Хаотично расположенные грубые, гиалинизированные коллагеновые волокна, окрашенные в красный цвет. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Г – зрелый рубец. Гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки на территории рубца. Окраска гематоксилином и эозином. Д – зрелый рубец. Грубые волокна, содержащие коллаген I в рубцовой ткани. Е – зрелый рубец. MMP1 в макрофагах и остеокластоподобных клетках в рубцовой ткани

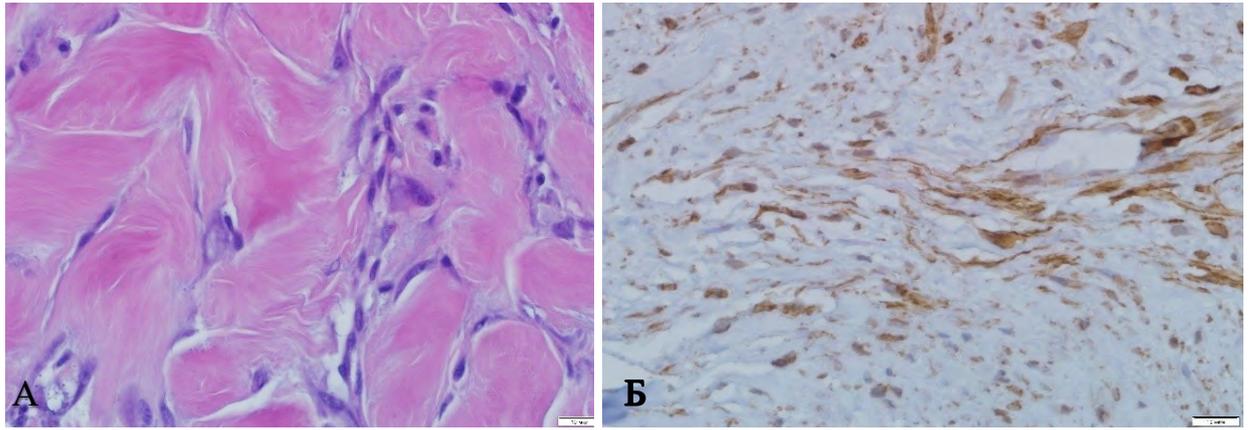


Рисунок 13 – Келоидные рубцы. А – незрелый рубец с воспалительной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Б – незрелый рубец. SMA1-положительные миофибробласты среди клеток инфильтрата

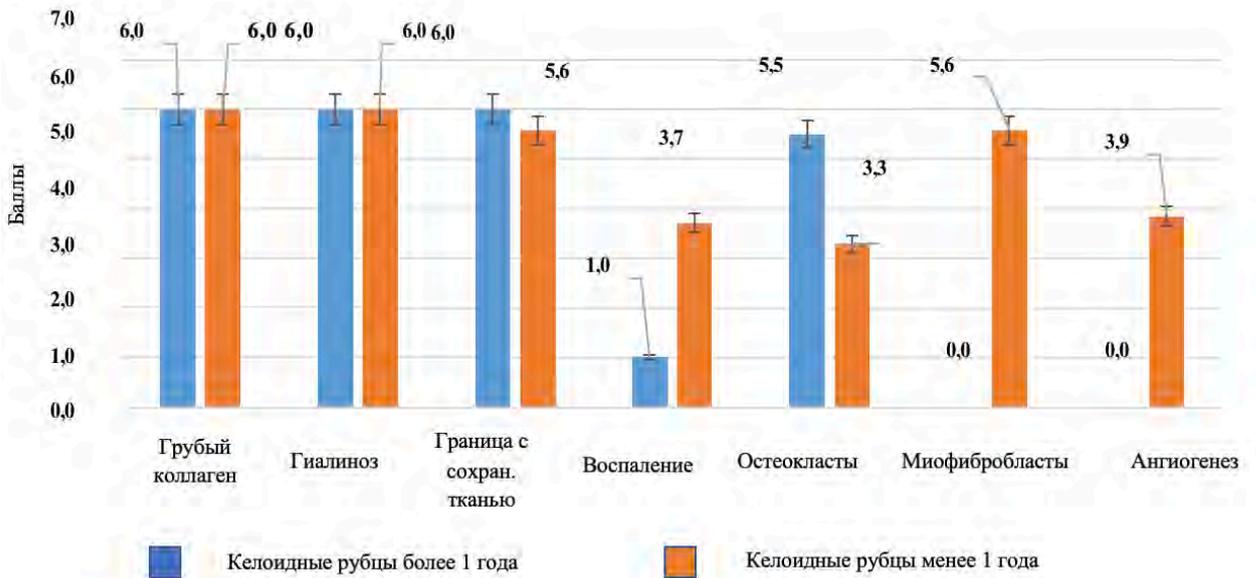


Рисунок 14 – Морфологическая характеристика келоидных рубцов

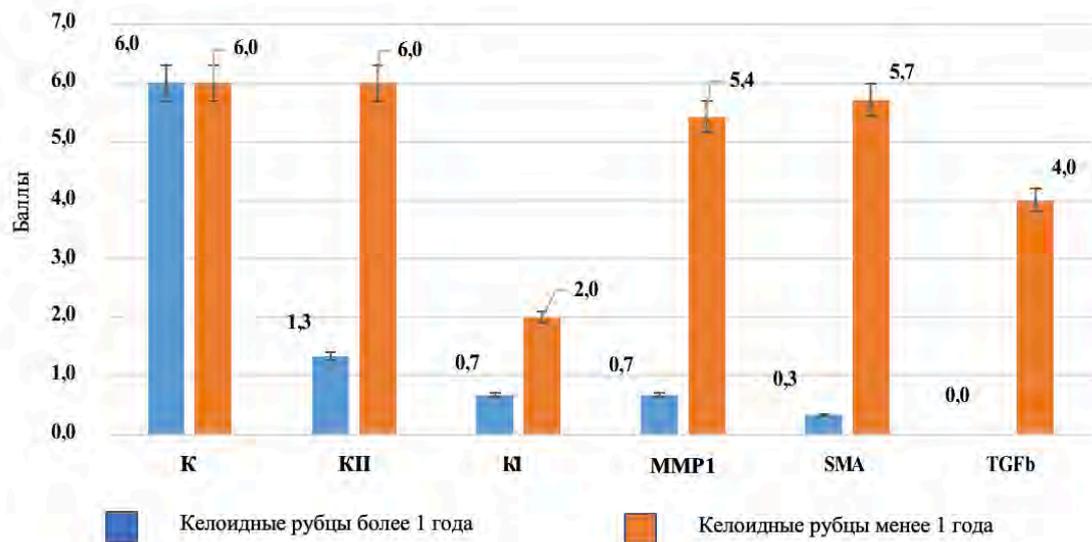


Рисунок 15 – Иммуногистохимическая характеристика келоидных рубцов

Сравнительный клинико-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 16).

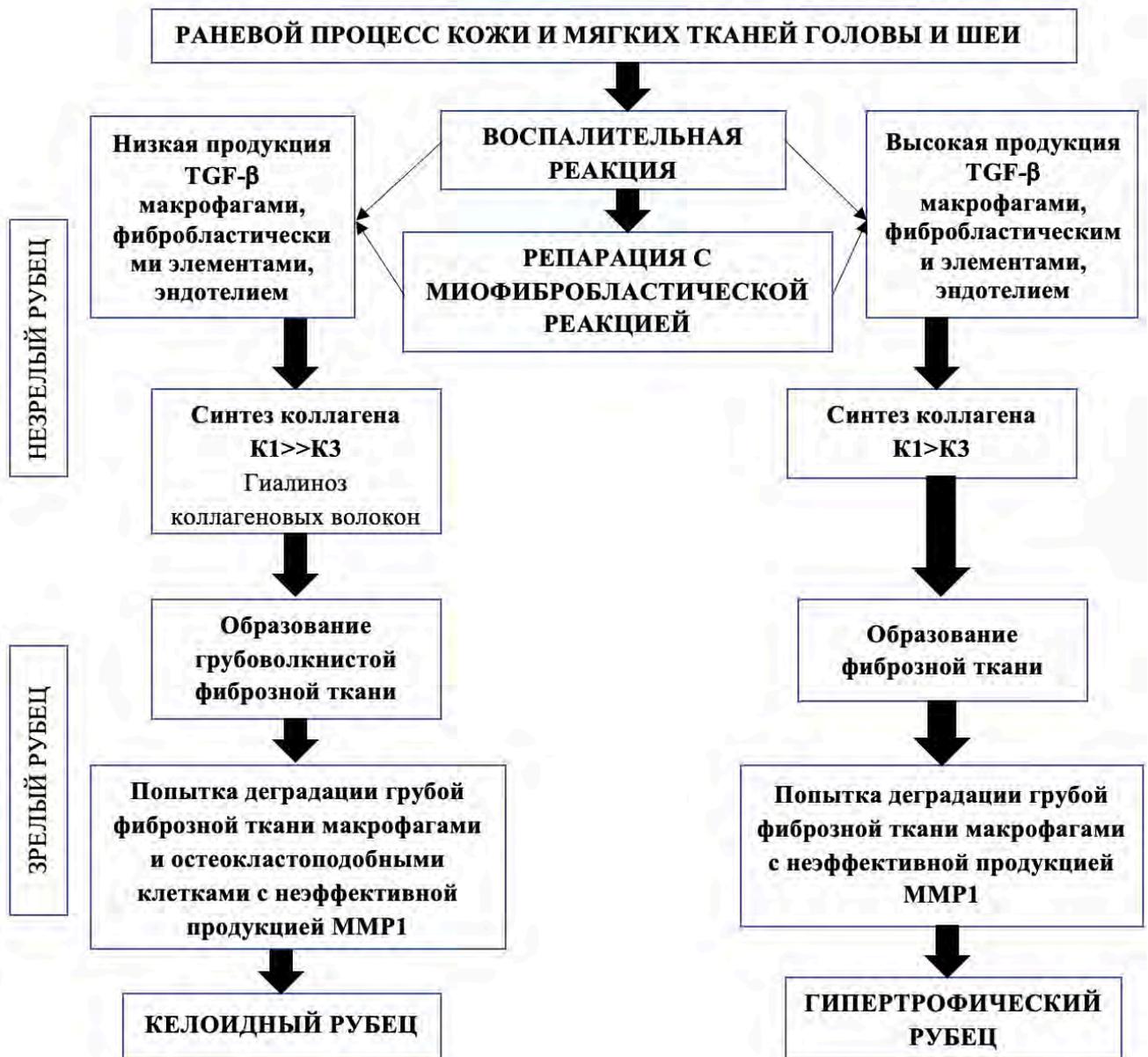


Рисунок 16 – Сравнительный патогенез келоидных и гипертрофических рубцов головы и шеи

4.3. Сравнительный патогенез келоидных и гипертрофических рубцов в области головы и шеи

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 матриксную металлопротеиназу 1 типа, 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.

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 (Рисунок 17).

Результаты комплексного исследования клинико-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, матриксной металлопротеиназы, 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.

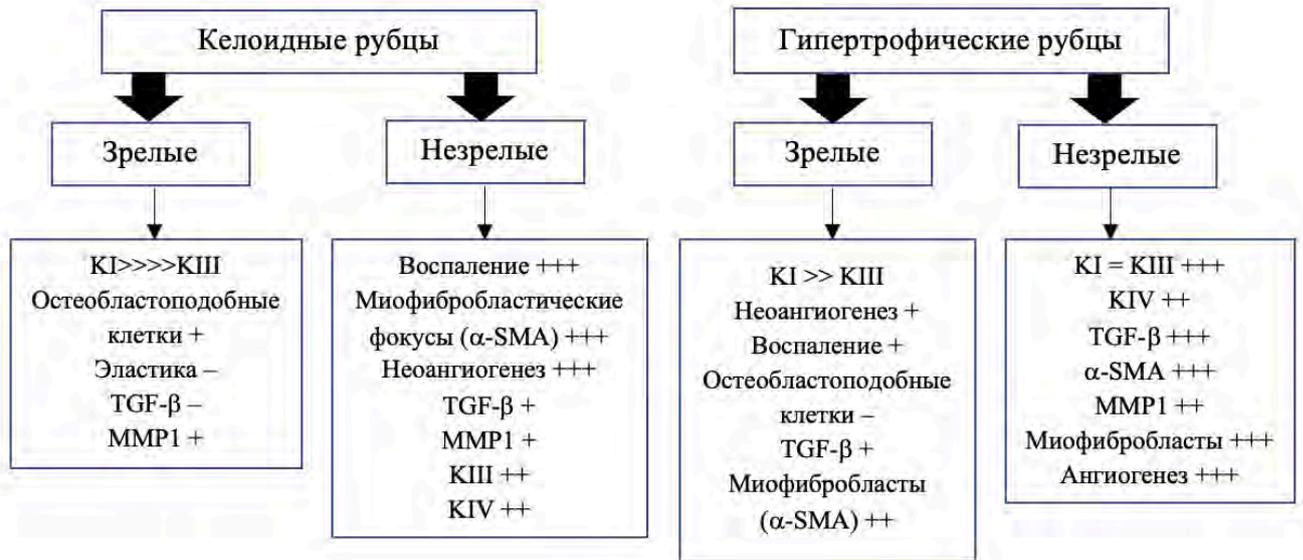


Рисунок 17 – Алгоритм морфологической диагностики зрелых и незрелых келоидных и гипертрофических рубцовых деформаций в области головы и шеи

ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХИРУРГИЧЕСКОГО, КРИОЛАЗЕРНОГО, ЛАЗЕРНОГО И ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ЛИПОФИЛИНГА

Проведение патогенетических исследований различных типов рубцовой ткани в предоперационном периоде позволяет увидеть целостную картину выявленной патологии и подобрать соответствующее лечение, учитывая сроки формирования рубцовой ткани и гистологический тип рубца. Поэтому после консультации, перед выбором метода лечения всем пациентам проводили панч-биопсию рубцовой ткани для определения типа и степени сформированности рубца. Далее лечение выбирали дифференцированно с учетом данных патоморфологических и ИГХ-исследований, опираясь на разработанный нами алгоритм лечения.

5.1. Алгоритм лечения рубцовых деформаций в области головы и шеи на основании морфогенетической характеристики

Анализ накопленного опыта позволил нам разработать алгоритм лечения рубцов, представленный ниже (Рисунок 18). 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).

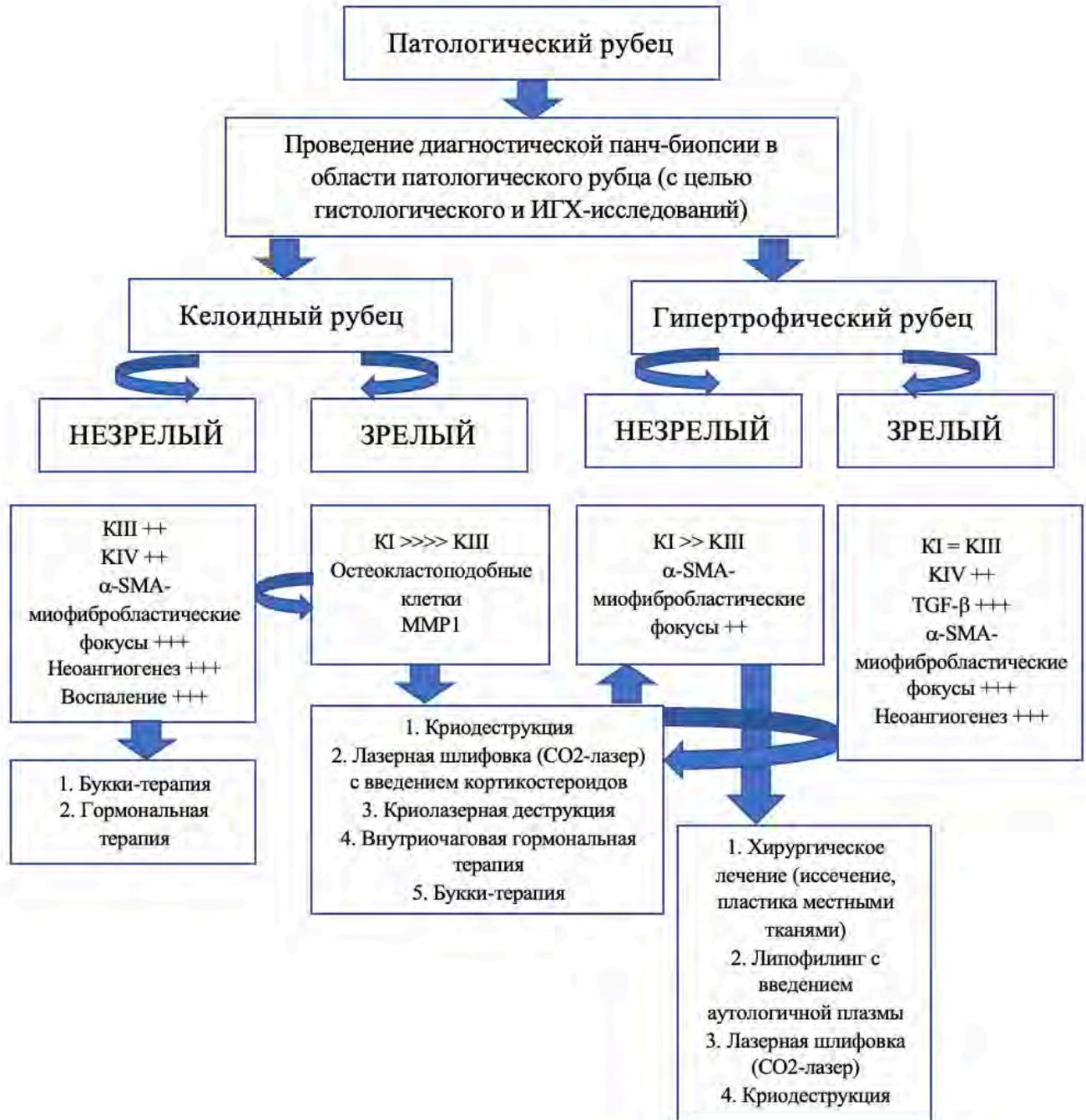


Рисунок 18 – Патогенетический алгоритм лечения патологических рубцов на основании анализа гистологических и иммуногистохимических показателей рубцовой ткани

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.

5.2. Общие принципы хирургического лечения рубцовых деформаций головой и шеи

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.

Если следовать данным литературы, то хирургическое лечение патологических рубцовых деформаций целесообразнее проводить только после окончательного их формирования, в большинстве случаев сроки не ранее 1 года после перенесенных операций, травм, ожогов, в случае если эффект от консервативного лечения будет неэффективным или малоэффективным [133, 143, 298].

Мы считаем, что у пациентов с рубцовыми деформациями, которые вызывают выраженные функциональные нарушения в анатомически неблагоприятных зонах расположения, находящихся рядом с жизненно важными органами (орган зрения, нос, орган слуха, околоушная область), можно начинать хирургическое лечение в более ранние сроки, начиная с 6 недель после травмы или операции. В целом, эти сроки должны подбираться индивидуально, учитывая

патогенетический алгоритм, основанный на гистологических и иммуногистохимических параметрах.

При выборе способа хирургического устранения рубцовой деформации учитываются не только гистологический тип рубца, но и такие показатели как локализация, размеры, глубина, высота рубцово-измененных тканей. Именно поэтому для выбора тактики эффективного лечения целесообразно разделять рубцовые деформации на отдельные группы сформированных и несформированных рубцов.

Немаловажным является устранение чрезмерного натяжения тканей, т. к. это может приводить к гипертрофическому рубцеванию и даже провоцировать рост келоидных рубцов.

Кроме того, 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.

При планировании лечения, направленного на хирургическое иссечение рубцовых деформаций, необходимо помнить о следующих важных правилах:

- 1) Профилактика инфекционных осложнений (до, во время, после хирургического лечения). Рана, зажившая вторичным натяжением, никогда не сравнится с заживлением *per prima*.
- 2) При планировании предоперационной разметки учитывать оптимальное количество рубцовой ткани, а направление и длина линии разреза должна быть параллельна линиям Лангера.
- 3) Предоперационное планирование для уменьшения натяжения краев раны для исключения расхождения, прорезывания и ишемии в области швов и сшиваемых тканей.

Во время хирургического лечения важными аспектами являются:

- 1) вкол иглы при инфильтрации осуществлять только на рубцово-измененной ткани, которая подлежит удалению;

- 2) иммобилизация окружающих тканей для уменьшения натяжения краев раны;
- 3) рассекать ткани максимально острым скальпелем до удаления всех рубцово-измененных тканей на всю толщину рубцовой деформации;
- 4) проводить тщательный гемостаз для избежания гематом в раннем послеоперационном периоде;
- 5) минимизация натяжения краев раны при ее сшивании для исключения прорезывания швов и ишемии;
- 6) использование гипоаллергенного шовного материала;
- 7) использование атравматического инструментария;
- 8) бережное отношение к здоровым сшиваемым тканям;
- 9) сближение краев раны непрерывным удаляемым швом;
- 10) наложение фиксирующих стрипов на область швов сразу после ушивания раны.

В раннем послеоперационном периоде:

- 1) ограничение активной подвижности, включая активную мимику по возможности в прооперированной области;
- 2) профилактика инфекционных осложнений (до, во время, после хирургического лечения), т. е. создания условий для заживления раны per prima;
- 3) тщательные перевязки для уточнения состояния краев раны и состояния швов после фиксирующих стрипов;
- 4) назначение противоотечной консервативной терапии, включая возможности физиотерапевтического лечения, направленного на уменьшения отека в послеоперационной области;
- 5) определенные сроки для снятия швов (не передерживая их в ране, и в то же время не ранее положенных сроков, учитывая локализацию).

Необходимо помнить, что применение хирургического иссечения важно сочетать с другими видами консервативного лечения для профилактики патологического рубцевания, а также эстетического результата от операции.

Кроме вышперечисленного, сегодня важнейшим аспектом является пациенто-ориентированный подход, в котором при выборе лечения необходимо

учитывать эстетические и функциональные пожелания самого пациента с учетом современных возможностей.

5.3. Хирургическое лечение рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи по стандартным реконструктивно-восстановительным методикам с учетом патогенетических особенностей рубцовой ткани

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.

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 16).

Таблица 16 – 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%

Основные условия для наложения швов на кожу, которые нами соблюдались:

- отсутствие выраженного натяжения при сопоставлении краев раны;
- хорошее кровоснабжение краев кожи;
- отсутствие признаков местной инфекции или некроза тканей.

Мы использовали следующие виды швов (Таблица 17).

Таблица 17 – Используемые швы в ходе хирургического удаления рубцовых деформаций

№	Виды швов	Число пациентов	%
1	Узловой	5	11,4
2	Обвивной	5	11,4
3	Матрачный	5	11,4
4	Внутрикожный	25	56,8
5	Шов по Донати	2	4,5
6	Погружной	2	4,5
Всего		44	100%

При наложении косметического (внутрикожного) шва важную роль играют дермальные швы. Мы использовали нити Vicryl, Monocryl, PDS или их аналоги толщиной 3/0-4/0 – 5/0-6/0, производитель “Johnson and Johnson”. Размер определялся расположением рубцовой деформации. Так, в области верхних и нижних век мы работали шовным материалом 5/0-6/0. При локализации в области шеи предпочтение было отдано 3/0-4/0. Время рассасывания выбранного нами шовного материала составляет от 70 до 180 суток. При этом свою прочность они сохраняют до 21 дня (Monocryl), до 30 дня (Vicryl), а PDS в течение 30 дней утрачивает прочность только на 30–50%. Учитывая патогенез формирования рубцовой ткани, эти сроки необходимо учитывать при выборе нити. Оптимальное время рассасывания шовного материала для локализации в области головы и шеи – 30 дней.

Клинический пример №1

Пациентка Р., 42 года. Обратилась с жалобами на наличие рубцовой деформации лобной области слева, стянутость в области рубца. Из анамнеза 6 месяцев назад была оперирована в связи с полученной травмой в быту – укус собаки. Пациентке устраняли дефект спинки и кончика носа кожно-подкожно-жировым лоскутом с лобной области, в связи с чем сформировалась вышеуказанная жалоба.

После проведения панч-биопсии в области рубца при гистологическом и ИГХ-исследованиях были получены следующие данные: KI = 6,0; KIII = 3,6; α -SMA

– миофибро-бластические фокусы = 5,6; определялось умеренное воспаление и реакция неоангиогенеза. Учитывая данные патоморфологического обследования, это был сформированный гипертрофический рубец (Рисунок 19).

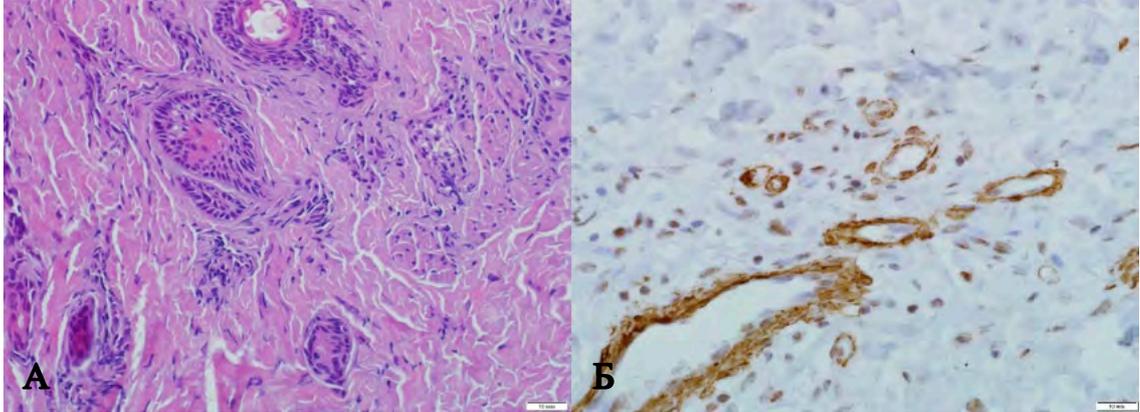


Рисунок 19 – Пациентка с гипертрофическим рубцом в области носа и лобной области слева. А – хаотично расположенные утолщенные коллагеновые волокна. Окраска гематоксилином и эозином. Б – волокна коллагена I в рубцовой ткани. TGF- β в макрофагах, фибробластических элементах и эндотелии сосудов в рубцовой ткани

При внешнем осмотре конфигурация лица изменена за счет наличия рубца в левой лобной области длиной 11 см, шириной 0,5 см и западением 0,15 мм, бледно-розового цвета, плотный с деформацией окружающих тканей, при пальпации умеренно болезненный. Пациентку эстетически и функционально результат не удовлетворяет. Она испытывает психологический дискомфорт. Кроме того, пациентка отмечает отсутствие подвижности в лобной области, что затрудняет ее мимическую активность. По профессии – учительница средних классов. Данная рубцовая деформация мешает коммуникации с коллегами, учениками и близкими. После проведенного клинико-лабораторного обследования и сбора анамнестических данных противопоказаний к операции у пациентки не выявлено. Поэтому пациентке было проведено хирургическое лечение, направленное на устранение рубцовой деформации. На Рисунке 20 представлены фото до операции.



Рисунок 20 – Пациентка с рубцовой деформацией лобной области слева. Состояние после хирургического устранения дефекта спинки и кончика носа полнослойным кожно-подкожно-жировым лоскутом с лобной области через 6 месяцев после первичной операции

В условиях операционной под местной анестезией проведена инфильтрация кожно-подкожно-жирового слоя по ранее нанесенной разметке в лобной области слева с объемом вводимой анестезии (30 мл физиологического раствора, 0,3 мл 1% адреналина, 3 мл ропивакаина 100 мг/мл). Инфильтрация проводилась таким образом, что вкол иглы был расположен только на участках рубцовой ткани, которая подлежала удалению. Далее скальпелем размера 15-с проводили рассечение до подкожного слоя на всю глубину, включая подкожно-жировую клетчатку и дермальный слой кожи, т. к. рубец имел распространение на эти слои. Края раны иммобилизовали, отступя на 1,0 см от рубца, и сближали непрерывным удаляемым швом, накладываемым в подкожно-жировом слое. Таким образом, нами было проведено иссечение рубцовой деформации одноэтапно, с ушиванием послойно интрадермальным швом. Мы использовали на подкожно-жировую ткань

и гиподерму монокрил 5.0. Операция заканчивалась наложением на рану полоски пластыря Steri-strip.

В послеоперационном периоде назначали периоперационную противовоспалительную, обезболивающую терапию и охранительный режим. В течение 7 дней мы можем наблюдать умеренную отечность в послеоперационной зоне, после чего отеки уменьшаются, обычно жалобы пациенты не предъявляют. Повязки меняли каждый день дважды в сутки. Через 2 недели после операции пациентка была эстетически удовлетворена результатом.

Мы осуществляли динамическое наблюдение на 1, 3, 6 месяцы после операции и через год (Рисунок 21). Уже через 6 месяцев был сформирован нормотрофический рубец, абсолютно устраивающий больную косметически. Пациентка считает результат лечения удовлетворительным.



Рисунок 21 – Результат иссечения рубцовой деформации через 12 месяцев после операции

Клинический пример №2

Пациент П., 43 года обратился с жалобами на укушенную рану и наличие субтотального дефекта в области кожи и слизистой верхней губы, колумеллы носа (Рисунок 22) в течение первых 3 часов после получения травмы.



Рисунок 22 – Пациент с субтотальным дефектом верхней губы после укуса собаки. А – вид раневого дефекта. Б – выполнена разметка лоскутов с целью устранения сквозного дефекта кожи и слизистой верхней губы и колумеллы

После проведения экстренного обследования в условиях операционной под эндотрахеальным наркозом была выполнена обработка краев дефекта. Далее проведена инфильтрация кожно-подкожно-жирового слоя по ранее нанесенной разметке в зоне ранее намеченных лоскутов с объемом вводимой анестезии (50 мл физиологического раствора, 0,2 мл 1% адреналина, 2 мл ропивакаина 100 мг/мл). Инфильтрация проводилась таким образом, что вкол иглы был расположен только на участках дефекта. Далее скальпелем размера 15-с проводили по ранее нанесенной разметке были выкроены кожно-подкожно-жировые лоскуты с носогубно-щечных областей и перемещены на область дефекта. Предварительно края раны иммобилизовали, отступя на 0,5–1,0 см от края дефекта. Мы

использовали на подкожно-жировую ткань и гиподерму викрил 4.0, на кожу пролен 5.0. Таким образом, было выполнено закрытие дефекта полнослойными лоскутами со щечных областей справа и слева (Рисунок 23).

Операция заканчивалась наложением на рану полоски пластыря Steri-strip.



Рисунок 23 – Пациент с субтотальным дефектом верхней губы после укуса собаки. А, Б, В, Г – этапы закрытия дефекта лоскутами с носогубно-щечных областей

В послеоперационном периоде назначали периоперационную противовоспалительную, обезболивающую, антирабическую терапию и охранительный режим. В течение 7 дней мы наблюдали умеренную отечность в послеоперационной зоне, после чего отеки уменьшились, активные жалобы пациент не предъявлял. Повязки меняли каждый день дважды в сутки. Через 2 недели после операции пациент был выписан в удовлетворительном состоянии. Спустя 6 месяцев пациент обратился с жалобами на гипертрофические рубцы в послеоперационной области и субтотальный дефект колумеллы, недостаточный объем в области верхней губы.

После проведения панч-биопсии в области рубца при гистологическом и ИГХ-исследованиях были получены следующие данные: KI = 6,0; KIII = 3,1; α -SMA – миофибробластические фокусы = 5,8; определялось умеренное воспаление и реакция неоангиогенеза, TGF β = 2,0. Это свидетельствовало о завершенности процессов созревания рубцовой ткани, у пациента был сформированный гипертрофический рубец (Рисунок 24). Поэтому в этом случае мы применяли хирургическое лечение.

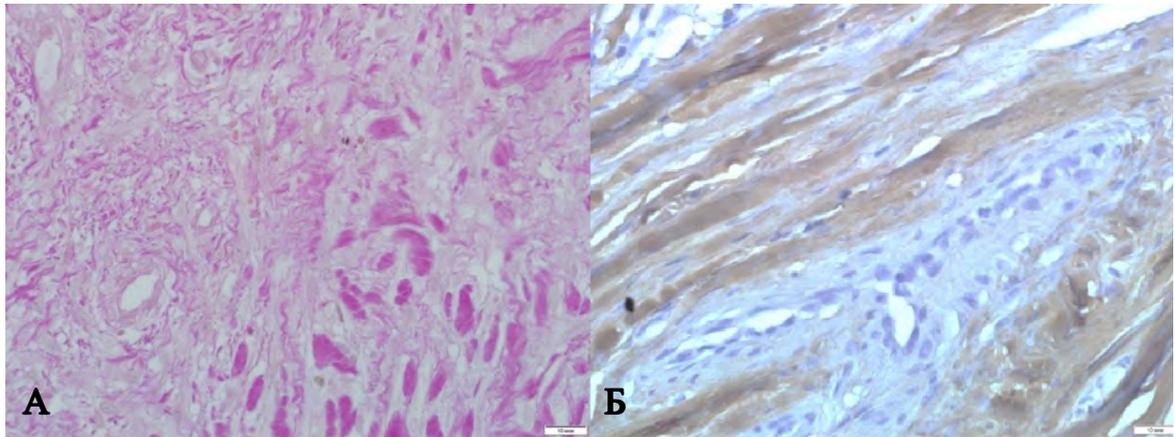


Рисунок 24 – Результаты проведенной панч-биопсии. А – гистологическая картина зрелого гипертрофического рубца носогубно-щечных областей. Окраска гематоксилин эозином, наличие грубых коллагеновых волокон.

Б – иммуногистохимия зрелого гипертрофического рубца – коллаген I типа и коллаген III типа

После дообследования под эндотрахеальным наркозом первым этапом было выполнено устранение рубцовой деформации верхней губы с целью ее наполнения и бьютификации (Рисунок 25).



Рисунок 25 – Пациент с субтотальным дефектом колумеллы и рубцовой деформаций носогубно-щечных областей

Вторым этапом было выполнено устранение субтотального дефекта в области колумеллы кожно-подкожно-жировым лоскутом с носогубной складки справа (Рисунок 26). Также был взят хрящевой аутооттрансплантат с перегородки носа для формирования области колумеллы и устранения рубцовой деформации кончика носа. Это позволило устранить рубцовую деформацию кончика носа (Рисунок 27).



Рисунок 26 – Пациент с субтотальным дефектом колумеллы, рубцовой деформацией верхней губы и носогубно-щечных областей. А – разметка до операции. Б – иссечение рубцов по типу операции «Кессельринг». В – после наложения швов. Г – после снятия швов через 7 дней после операции



Рисунок 27 – Пациент с субтотальным дефектом колумеллы и рубцовой деформаций носогубно-щечных областей на этапе устранения дефекта колумеллы и кончика носа с помощью хряща перегородки и кожно-подкожно-жировым лоскутом с носогубной складки слева

На 5-е сутки после операции пациент случайно травмировал себя своей правой верхней конечностью и вырвал перенесенный лоскут в области колумеллы. В связи с чем было принято решение об удалении ножки лоскута с носогубной складки и пациенту предложено эктопротезирование дефекта колумеллы (Рисунок 28). Спустя 3 месяца наблюдения на контрольном осмотре пациент удовлетворен качеством рубцов и результатом всех этапов операции.



Рисунок 28 – Пациент П. с субтотальным дефектом колумеллы и рубцовой деформаций носогубно-щечных областей на этапе устранения дефекта колумеллы и кончика носа до и после эктопротезирования

Клинический пример №3

Пациентка О., 53 года, обратилась в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского в связи с наличием рубцовой деформации по гипертрофическому типу. 1 год и 2 месяца назад пациентке проводилось хирургическое лечение по поводу птоза мягких тканей средней и нижней зоны лица (Рисунок 29).



Рисунок 29 – Пациентка О., 53 года, гипертрофическая рубцовая деформация, возникшая через 2 месяца после подтяжки лица

При внешнем осмотре конфигурация лица изменена за счет наличия выраженной рубцовой деформации в правой предушной области с переходом на заушную область. Рубец плотный с деформацией окружающих тканей, при пальпации умеренно болезненный. Пациентку эстетически и функционально результат не удовлетворяет, по поводу чего испытывает психологический дискомфорт. После проведенного клинико-лабораторного обследования и сбора анамнестических данных противопоказаний к операции у пациентки не выявлено.

После проведения панч-биопсии в области рубца были выявлены следующие гистологические и ИГХ-показатели: KI = 5,8; KIII = 3,1; α -SMA – миофибробластические фокусы = 5,6; TGF- β – 1,2; определялось умеренное

воспаление и реакция неоангиогенеза; отсутствовали остеокластоподобные клетки. Учитывая данные патоморфологического обследования, это был сформированный рубец, что свидетельствовало о завершенности процессов созревания рубцовой ткани (Рисунок 30).

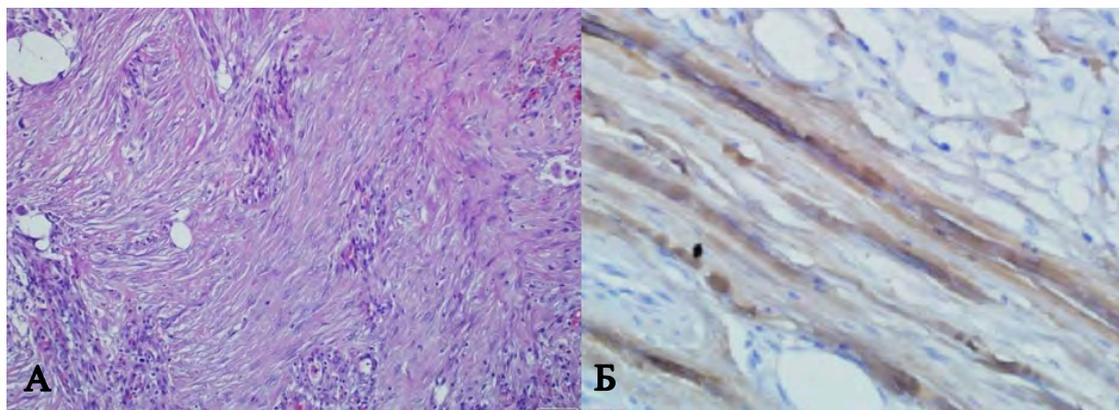


Рисунок 30 – Результаты проведенной панч-биопсии у пациентки О., 53 лет. А – гистологическая картина рубцовой ткани. Окраска гематоксилин эозином, наличие грубых коллагеновых волокон в гипертрофическом рубце. Б – иммуногистохимическое исследование. Преобладание коллагена I типа. Эластика сохраняется. Экспрессия MMP не определялась. Более 40% α -SMA-положительных миофибробластов среди клеток инфильтрата, отсутствие продукции MMP1 макрофагами и умеренный уровень продукции TGF- β макрофагами и миофибробластами

Выбор метода устранения рубцовой деформации был обусловлен также тем, что у пациентки процесс был односторонний. Мягкие ткани в околоушной области умеренно подвижны. В условиях операционной под эндотрахеальным наркозом проведена инфильтрация кожно-подкожно-жирового слоя по ранее нанесенной разметке в области рубцовой деформации справа с объемом вводимой анестезии (20 мл физиологического раствора, 0,2 мл 1% адреналина, 2 мл ропивакаина 100 мг/мл). Инфильтрация проводилась таким образом, что вкол иглы был расположен только на участках рубцовой ткани, которая подлежала удалению. Далее скальпелем размера 15-с проводили рассечение до подкожного слоя на всю глубину, включая подкожно-жировую клетчатку и дермальный слой кожи, т. к. рубец имел распространение на эти слои. Края раны были иммобилизованы медиально с длиной мобилизации до 3 см со стороны здоровых тканей и освежены.

Рана была послойно ушита викрилом 5.0 и на кожу наложен интрадермальный шов проленом 5.0. На область раны наложены фиксирующие стрипы и асептическая повязка.

Таким образом, нами было проведено иссечение рубцовой деформации с наложением интрадермального шва. Результат представлен на Рисунке 31.



Рисунок 31 – Пациентка О., 53 года, результат через 1 год после иссечения гипертрофической рубцовой деформации, возникшей через 2 месяца после подтяжки лица

Клинический пример №4

Пациентка Б., 52 года. Обратилась с жалобами на наличие и чувство стянутости рубцовой деформации щечно-носогубной области слева, угла рта, невозможность полного смыкания верхней и нижней губы, вследствие чего пища во время еды выходит частично на кожу нижней губы, а также нарушение коммуникации с коллегами и близкими. Из анамнеза 6 месяцев назад была оперирована в связи с полученной травмой на производстве – отлетела фреза во время рабочего дня. Пациентке было проведено ПХО раны в травмункте по месту жительства. Вышеуказанные жалобы появились практически сразу после травмы и

ПХО. При внешнем осмотре конфигурация лица изменена за счет наличия рубцовой деформации в левой носогубно-щечной области длиной 5 см с шириной 3 см, розового цвета, плотно спаянной с окружающими тканями, с формированием открытой щели в области угла рта слева. При пальпации пациентка отмечает умеренную болезненность. Пациентку ни эстетически, ни функционально результат не удовлетворяет, по поводу чего испытывает психологический дискомфорт. Кроме того, пациентка отмечает, что при приеме пищи из-за неполного смыкания рта еда выходит наружу, что затрудняет ее нахождение в обществе в это время. После проведенного клинико-лабораторного обследования и сбора анамнестических данных противопоказаний к операции у пациентки не выявлено. После проведения панч-биопсии в области рубца были выявлены следующие гистологические и ИГХ-показатели: KI = 5,6; KIII = 2,6; α -SMA – миофибробластические фокусы = 5,4; определялось умеренное воспаление и реакция неоангиогенеза; TGF- β не определялись, отсутствовали остеокластоподобные клетки. Это свидетельствовало о завершенности процессов созревания рубцовой ткани. Учитывая данные патоморфологического обследования, это был гипертрофический сформированный рубец (Рисунок 32).

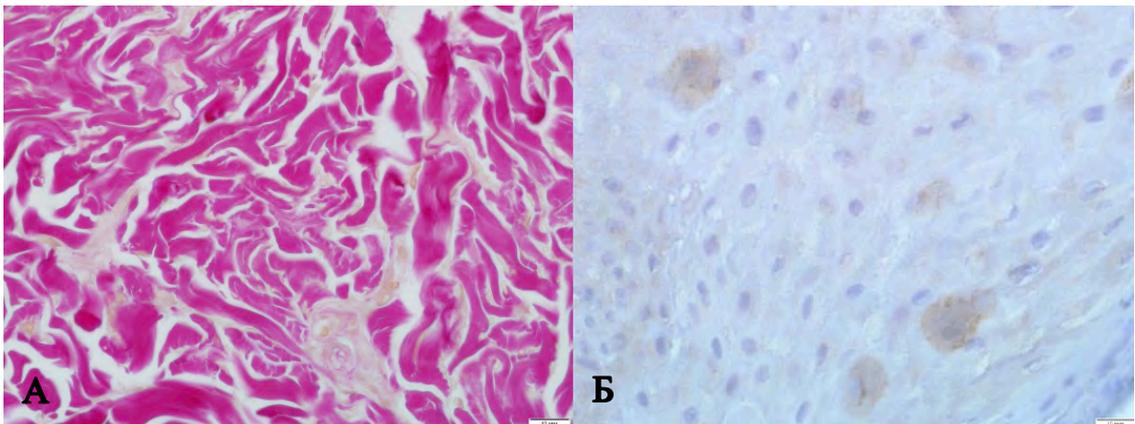


Рисунок 32 – Результаты проведенной панч-биопсии у пациентки Б., 52 года.
 А – гистологическая картина рубцовой ткани, наличие грубых коллагеновых волокон в гипертрофическом рубце (окраска пикрофусцином по Ван Гизону).
 Б – иммуногистохимическое исследование. Преобладание коллагена I типа. Эластика сохраняется. MMP1 в макрофагах

На Рисунке 33 представлены интраоперационные фото после иссечения рубцовой деформации.

В условиях операционной под местной анестезией проведена инфильтрация кожно-подкожно-жирового слоя по ранее нанесенной разметке в лобной области слева с объемом вводимой анестезии (40 мл физиологического раствора, 0,4 мл 1% адреналина, 4 мл ропивакаина 100 мг/мл). Инфильтрация проводилась таким образом, что вкол иглы был расположен только на участках рубцовой ткани, которая подлежала удалению. Далее скальпелем размера 15-с проводили рассечение до подкожного слоя на всю глубину, включая подкожно-жировую клетчатку и дермальный слой кожи, т. к. рубец имел распространение на эти слои. Края раны иммобилизовали, отступя на 1,0 см от рубца, и выкраивали кожно-подкожно-жировой лоскут со щечной и подбородочной области слева с последующим его переносом на зону образовавшегося дефекта. Для устранения деформации в области угла рта использовали технику Z-пластики, а в последующем сближали края раны непрерывным удаляемым швом, накладываемым в подкожно-жировом слое. Таким образом, нами было проведено иссечение рубцовой деформации одноэтапно с этапом реконструктивно-восстановительной хирургии с наложением на кожу шовного материала викрил 5.0. Операция заканчивалась наложением на рану полоски пластыря Steri-strip.

В послеоперационном периоде назначали периоперационную противовоспалительную, обезболивающую терапию и охранительный режим. В течение 7 дней мы наблюдали умеренную отечность в послеоперационной зоне, после чего отеки уменьшались, жалобы пациентка не предъявляла. Повязки меняли каждый день дважды в сутки. Через 2 недели после операции пациентка была эстетически удовлетворена рубцом.

Мы осуществляли динамическое наблюдение на 1, 3, 6 месяцы после операции и через год. После устранения рубцовой деформации указанной области жалобы, беспокоившие пациентку до операции, ушли. Уже через 6 месяцев был сформирован нормотрофический рубец, абсолютно устраивающий больную

косметически. Пациентка считает результат лечения удовлетворительным. Результат лечения пациентки через 12 месяцев представлен на Рисунке 33.



Рисунок 33 – Этапы хирургического лечения и результат через 12 месяцев после операции по устранению рубцовой деформации щечно-носогубной области и угла рта слева. А – сформированный дефект после удаления РД щечно-носогубной области, угла рта слева. Б – боковая проекция на операционном столе сразу после устранения рубцовой деформации. В – прямая проекция сразу после устранения рубцовой деформации. Г – результат через 1 год после операции

5.4. Липофилинг рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи по вновь предложенному методу

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 вновь предложенной методике (Патент РФ на изобретение 2722050 от 26.05.2020 [51]). 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 (Рисунок 34).



Рисунок 34 – Этап инфильтрации подкожно-жировой клетчатки для последующего забора жировой ткани

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 липоаспирата с воздухом, минимум трансфера из системы в систему (Рисунок 35).



Рисунок 35 – Этап подготовки жировой ткани путем ее центрифугирования

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 (Рисунок 36).



Рисунок 36 – Этап введения центрифугированной жировой ткани в область гипертрофического рубца

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.

Клинический пример

Пациентка Н., 47 лет, обратилась с диагнозом: Посттравматическая рубцовая деформация щечно-скуловой зоны слева. Из анамнеза: пострадала в результате ДТП 1,5 года назад. Жалобы на наличие западения в области щеки, скулы, невозможность полного смыкания нижнего века слева (Рисунок 37). После

проведенного клинико-лабораторного обследования и сбора анамнестических данных противопоказаний к операции у пациентки не выявлено.



Рисунок 37 – Пациентка Н., 47 лет. Диагноз: Посттравматическая рубцовая деформация щечно-скуловой зоны слева. А – прямая проекция. Б – боковая проекция

Были определены размеры дефекта, которые составляли 5,0 x 3,5 x 2,0 см, по ним определили объем дефекта – 35 мл³. По предлагаемому способу объем жировой ткани для устранения дефекта, учитывая способность жира к резорбции, увеличили на 10%, поэтому необходимый объем введенной жировой ткани – 38,5 мл³ (Рисунок 38).

После проведения панч-биопсии в области рубца были выявлены следующие гистологические и ИГХ-показатели: KI = 6,0; KIII = 3,0; α -SMA – миофибробластические фокусы = 5,8; TGF β = 2,4; отсутствовали остеокластоподобные клетки; определялось умеренное воспаление и реакция неоангиогенеза. Учитывая данные патоморфологического обследования, это был сформированный рубец, что свидетельствовало о завершенности процессов

созревания рубцовой ткани. Результаты гистологического и иммуногистохимических исследований представлены на Рисунке 39.



Рисунок 38 – Маркирована область рубцовой деформации щечно-скуловой зоны слева с целью определения границ и объема вводимой жировой ткани (до операции)

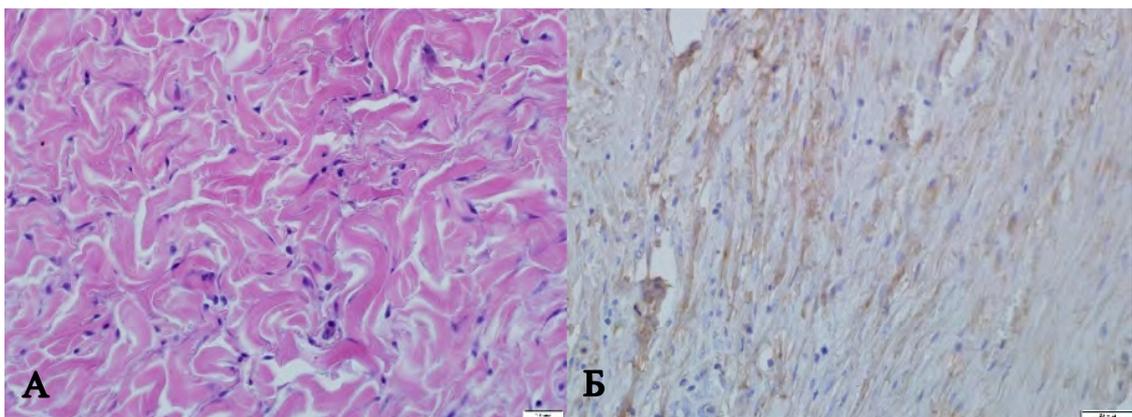


Рисунок 39 – Результаты проведенной панч-биопсии у пациентки Н., 47 лет.
 А – гистологическая картина рубцовой ткани, наличие грубых коллагеновых волокон в гипертрофическом рубце (окраска гематоксилин эозином).
 Б – иммуногистохимическое исследование. Преобладание коллагена I типа. Эластика сохраняется. ММР1 в макрофагах

В условиях операционной под местной анестезией проведена инфильтрация кожно-подкожно-жировой клетчатки в нижнем отделе передней брюшной стенки ниже пупка по белой линии живота на участке высотой 10 см (Рисунок 40).



Рисунок 40 – Зона разметки передней брюшной стенки для последующего забора жировой ткани

Объем вводимой анестезии 50 мл физиологического раствора, 1 мл 1% адреналина, 10 мл ропивакаина 100 мг/мл. После инфильтрации произведен забор 50 мл³ жировой ткани, которая затем центрифугировалась в течение 1,5 минут на 3000 оборотах в минуту.

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*). Пересаживаемый 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 у данной

пациентки было достаточным для сохранения все той же васкуляризированной прослойки реципиентных тканей между ними.

Сразу после завершения операции чрезкожно во введенный жир осуществляли инъекции плазмы, обогащенной факторами роста, в 7 точках, размещенных в шахматном порядке на расстоянии 1 см. Общий объем плазмы составил 0,7 мл (0,1 мл на один шаг), при этом, исходя из зоны западения этого дефекта, глубина инъекций составила 1 см, а через 1,5 месяца аналогичные инъекции повторяли еще один раз.

Все этапы операции были направлены на улучшение приживаемости жира. В послеоперационном периоде наносили 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.

В течение 7 дней наблюдали умеренную отечность в послеоперационной зоне, после чего отеки уменьшились, жалобы пациентка не предъявляла. Повязки были удалены через 5 дней.

Через 2 недели пациентка отмечала результат как отличный. Контуры лица были полностью восстановлены, гиперкоррекции в послеоперационной зоне пациентка не отмечала.

Работоспособность была восстановлена, и через 5 дней пациентка вышла в обычный рабочий режим.

Через 1,5 месяца на контрольном осмотре с профилактической целью для усиления регенераторного потенциала послеоперационной области под местной аппликационной анестезией было введено 0,7 мл плазмы, обогащенной тромбоцитами, в 7 точек с шагом 1 см в шахматном порядке по 0,1 мл в область укола, приближенную к границе введенной жировой ткани и ткани дефекта.

При проведении контрольных осмотров через 3 месяца и 1 год: левая щечно-скуловая область (послеоперационная область) полностью соответствует объему симметричной стороны (Рисунок 41). Пациентку результат лечения эстетически

удовлетворяет, поэтому применение повторной процедуры по введению плазмы, обогащенной тромбоцитами, не показано.



Рисунок 41 – Результат лечения через 1 год после устранения рубцовой деформации щечно-скуловой зоны слева методом липофилинга с введением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. А – прямая проекция. Б – боковая проекция

Данный способ хирургического лечения позволяет скорректировать зону дефекта мягких тканей при однократном введении жировой ткани, что в свою очередь позволяет оптимизировать лечение больных с дефектами и деформациями мягких тканей, учитывая различные размеры дефектов, проводить профилактические мероприятия за счет плазмы, обогащенной тромбоцитами.

Данный метод хирургического лечения позволяет избежать гиперкоррекции вводимой жировой ткани, поскольку удастся определить адекватное количество жира без его неоправданного превышения, и, тем самым, исключить риск липонекроза.

Это обеспечивает получение наиболее точной коррекции различных объемов рубцовых деформаций мягких тканей с хорошим косметическим результатом, особенно в случае локализации в области головы и шеи.

5.5. Криолазерное лечение рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи

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 [53].

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 [157]. 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 $220^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ и температурой на рабочей части наконечника 180°C , экспозицией 15–20 сек. методом криораспыления аппаратом КР-02 или контактным способом аппаратом КРИО-05 (Рисунок 42А). 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» (Рисунок 42Б).



Рисунок 42 – Аппараты, используемые при проведении криолазерной деструкции рубцовых деформаций. А – аппарат КР-02, используемый для криораспыления в области РД. Б – лазерный хирургический аппарат ЛХК – 20-01 «Ланцет-2»

Мы работали установкой с длиной волны 10,6 мкм в непрерывном режиме мощностью 3–6 Вт (Рисунок 43). Резекция краев рубцовой ткани производилась сфокусированным лазерным лучом по замороженной жидким азотом ткани без термического повреждения с минимальным воздействием на окружающие ткани и без глубоких клеточных повреждений по периферии раны.



Рисунок 43 – Пациентка Р., 27 лет, на этапах криолазерного лечения по поводу рецидивирующего келоидного рубца кончика и крыла носа после ранее проведенного пирсинга данной области

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.

Клинический пример №1

Пациентка К., 55 лет, обратилась с диагнозом: Келоидный рубец мочки и завитка ушной раковины справа. Рецидив и продолженный рост после 8 курсов кортикостероидов. Из анамнеза: считает себя больной в течение 3 лет после проведения иглорефлексотерапии на область мочек ушных раковин, когда появились вышеуказанные жалобы. Неоднократно проводили курсы кортикостероидов (со слов пациентки, 8 раз). Последний рецидив с продолженным ростом через месяц после отмены гормональной терапии.

Жалобы: на наличие выступающего над поверхностью кожи рубца, плотного и болезненного при пальпации (Рисунок 44).



Рисунок 44 – Фото келоидного рубца мочки и нижней трети завитка ушной раковины справа. Состояние после лечения 8 курсов кортикостероидов. Рецидив и продолженный рост келоидного рубца

Пациентке была проведена панч-биопсия рубца. Нами были выявлены следующие гистологические и ИГХ-показатели: KI = 6,0; KIII = 3,1; KIV = 2,0; α -SMA – миофибробластические фокусы = 5,8; TGF β = 2,0; MMP1 = 6,0. Учитывая

данные патоморфологического обследования, это был не сформированный келоидный рубец (Рисунок 45).

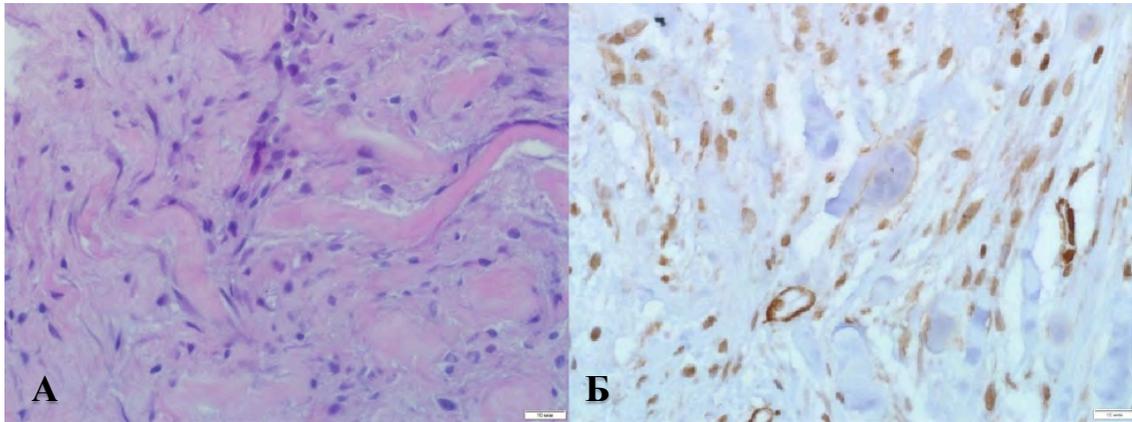


Рисунок 45 – Результаты проведенной панч-биопсии рубцовой ткани у пациентки К., 55 лет. А – гистологическая картина незрелой келоидной рубцовой ткани. Очаговые воспалительные лимфо-макрофагальные инфильтраты, пучки миофибробластов; определяется воспалительная, и миофибробластическая реакция. Окраска гематоксилином и эозином. Б – α -SMA в миофибробластическом фокусе; иммунопероксидазная реакция

После проведенного клинико-лабораторного обследования и сбора анамнестических данных противопоказаний к операции у пациентки не выявлено.

Были определены размеры рубца, которые составляли 5,5 x 2,0 x 1,5 см.

В условиях операционной под местной анестезией (5 мл ропивакаина 100 мг/мл) проведено однократное криовоздействие на рубцовую ткань со скоростью охлаждения наконечника 220°C/мин и температурой на рабочей части наконечника 180°C, экспозицией 20 сек. методом криораспыления аппаратом КР-02. Криовоздействие на рубцовую ткань осуществляли с захватом прилегающих участков интактных тканей шириной 0,5 мм. Не дожидаясь оттаивания, выполнили лазерное иссечение замороженного рубца световым скальпелем углекислого лазера, с длиной волны 10,6 мкм в непрерывном режиме мощностью 6 Вт. Таким образом, было выполнено удаление рубцово-измененной ткани. В связи с полным истончением мочки правой ушной раковины ткани в области мочки были удалены, вследствие чего образовался дефект данной области.

Умеренная отечность в послеоперационной зоне была в течение 7 дней после операции, далее отеки уменьшились, жалобы пациентка не предъявляла. Повязки были удалены через 5 дней.

Через 3 месяца при осмотре данных за рецидив ушной раковины не было. Выполнили реконструкцию мочки правой ушной раковины с помощью кожно-подкожно-жирового лоскута, выкроенного в околоушной области справа одноэтапно.

Через 2 недели пациентка отмечала результат как отличный. Контуры мочки правой ушной раковины были полностью восстановлены, наличие рубца, а также зоны западения в послеоперационной области пациентка не отмечала.

Работоспособность не была потеряна, поэтому на 1-е сутки после операции пациентка вышла в обычный рабочий режим.

При контрольном осмотре через 1, 3, 6 месяцев и 1 год: мочка ушной раковины (послеоперационная область) полностью соответствует объему симметричной стороны. Рубец после проведенного лечения является нормотрофическим. Пациентку результат лечения эстетически удовлетворяет (Рисунок 46).



Рисунок 46 – Результат двухэтапного лечения через 6 месяцев после второго этапа (первый этап – криолазерная деструкция мочки ушной раковины, второй этап – устранение дефекта мочки лоскутом околоушной области справа)

Клинический пример №2

Пациентка З., 25 лет, обратилась с диагнозом: Келоидный рубец передней поверхности шеи. Из анамнеза: со слов пациентки вышеуказанные жалобы появились после хирургического лечения по поводу операции на щитовидной железе, вследствие чего пациентка испытывает психологический дискомфорт.

При измерении размеры линейного рубца составили: 7,0 x 0,3 x 0,2 см (Рисунок 47А).

Пациентке была проведена панч-биопсия рубца. Нами были выявлены следующие гистологические и ИГХ-показатели: KI = 5,8; KIИ = 1,1; KIIV = 0,8; α -SMA – миофибробластические фокусы = 0,1; TGF β не определялся; MMP1 = 0,8. Эти данные свидетельствовали о завершенности процессов созревания в келоидной рубцовой ткани.

После проведенного клинико-лабораторного обследования и сбора анамнестических данных противопоказаний к операции у пациентки выявлено не было.

В условиях операционной под местной анестезией проведена инфильтрация в области келоидного рубца раствором анестетика. Было проведено однократное криовоздействие на рубцовую ткань со скоростью охлаждения наконечника 220°C/мин и температурой на рабочей части наконечника 180°C, экспозицией 15 сек. контактным методом аппаратом КР-02. Криовоздействие на рубцовую ткань осуществляли с захватом прилегающих участков интактных тканей шириной 1 мм. Не дожидаясь оттаивания, выполнили лазерное иссечение замороженного рубца световым скальпелем углекислого лазера, с длиной волны 10,6 мкм в непрерывном режиме мощностью 4 Вт. Таким образом, было выполнено удаление рубцовой ткани, с сохранением контуров передней поверхности шеи.

Сразу в послеоперационную область чрезкожно осуществляли инъекции плазмы, обогащенной факторами роста, в общем объеме 1,4 мл³ в 14 точек, 0,1 мл в каждую точку на глубину 0,5 см, размещенных в шахматном порядке на расстоянии 1,0 см.

В послеоперационном периоде наносили повязки и стрипы на места проколов и назначали периоперационную противовоспалительную и обезболивающую терапию. В течение 8 дней мы наблюдали умеренную отечность в послеоперационной зоне, после чего отеки уменьшились и жалоб у пациента не было.

Повязки были удалены через 5 дней. Через 2 недели пациентка отмечала результат как отличный. Контуры передней поверхности шеи были восстановлены, гиперкоррекции в послеоперационной зоне пациентка не отмечала. Работоспособность не была нарушена, и на 2-е сутки после операции пациентка вышла на работу.

Через 1 год при внешнем осмотре послеоперационная область полностью соответствовала объему окружающих тканей. Кроме того, пациентка отметила, что рубец, расположенный на коже, уменьшился и больше зрительно ее не беспокоит. Пациентка считает результат лечения хорошим (Рисунок 47Б).



Рисунок 47 – Пациентка З., 25 лет, состояние до (А) и через 6 месяцев (Б) после криолазерного лечения по поводу келоидного рубца шеи после ранее хирургического лечения по поводу заболевания щитовидной железы

5.6. Лазерное лечение рубцовых деформаций мягких тканей головы и шеи

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.



Рисунок 48 – Лазерная деструкция келоидного рубца в области крыла носа справа у пациента З., 37 лет

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.

Клинический пример №1

Пациентка Б., 45 лет, обратилась с диагнозом: Гипертрофический рубец шеи. Из анамнеза: со слов пациентки вышеуказанная жалоба появились после травмы в результате ножевого ранения. Размеры рубца неправильной формы: 5,0 x 3,5 x 1,0 см.

Пациентке была проведена панч-биопсия рубца. Нами были выявлены следующие гистологические и ИГХ-показатели: KI = 6,0; KIИ = 6,0; KIIV = 2,0; α -SMA – миофибро-бластические фокусы = 6,0; TGF β = 6,0; MMP1 = 2,7. Также реакция неоангиогенеза = 6,0; остеокластоподобные элементы отсутствовали. Эти данные свидетельствовали о незавершенности процессов созревания в гипертрофическом рубце (Рисунок 49).

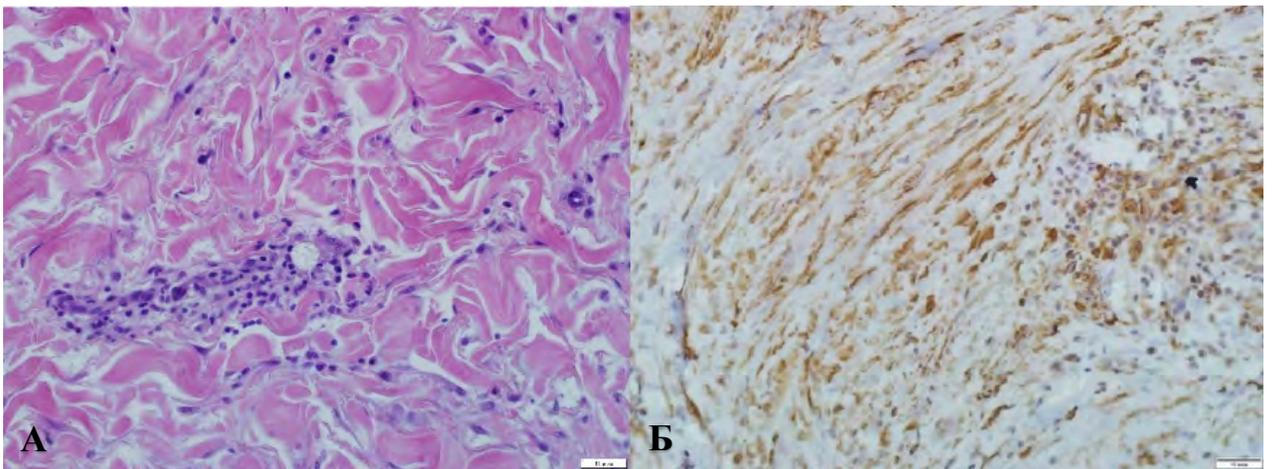


Рисунок 49 – Результаты проведенной панч-биопсии рубцовой ткани у пациентки Б., 45 лет. А – Гистологическая картина незрелого гипертрофического рубца. SMA1 положительные миофибробласты среди клеток инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином. Б – Иммуногистохимическая картина незрелого гипертрофического рубца – α -SMA в миофибробластическом фокусе (иммунопероксидазная реакция)

После проведенного клинико-лабораторного обследования и сбора анамнестических данных противопоказаний к операции у пациентки выявлено не было. В условиях операционной под местной анестезией проведено лазерное иссечение рубца световым скальпелем углекислого лазера, с длиной волны 10,6 мкм в непрерывном режиме мощностью 5 Вт. Таким образом, было выполнено удаление рубцовой ткани, с сохранением контуров шеи.

В течение 5 дней наблюдали умеренную отечность в послеоперационной зоне, после чего отеки уменьшились, жалоб пациентка не предъявляла. Повязки были удалены через 5 дней.

Через 2 недели пациентка отмечала результат как отличный. Наличие рубца и зоны западения в послеоперационной области пациентка не отмечала.

Работоспособность не была потеряна, поэтому на 1-е сутки после операции пациентка вышла в обычный рабочий режим.

При контрольном осмотре через 1, 3, 6 месяцев и 1 год: область шеи полностью соответствует объему. Рубец после проведенного лечения является нормотрофическим. Пациентку результат лечения эстетически удовлетворяет (Рисунок 50).



Рисунок 50 – Пациентка Б., 45 лет, до начала лечения (А) и через 1 год после лазерного лечения (Б) по поводу гипертрофического рубца шеи после полученного ножевого ранения в область шеи

Безусловно, каждый метод хирургического или консервативного лечения имеет свои преимущества и недостатки. И то, что хорошо для одного типа рубцовой деформации, может быть не приемлемо для другого. Поэтому при выборе тактики лечения необходимо учитывать не только тип рубцовой ткани, но и степень завершенности процессов созревания рубца. Поэтому определяться с выбором тактики лечения необходимо с учетом патогенетического алгоритма, разработанного в данной работе.

На основании различных типов реакций: остеокластической, воспалительной, миофибробластической, реакции неангиогенеза, преобладание различных типов коллагенов у келоидных рубцов; реакций TGF- β , MMP1, миофибробластических элементов α -SMA, коллагенов у гипертрофических рубцов – можно проанализировать сроки завершенности процессов в рубцовой ткани. После такого анализа выбор метода лечения рубцовых деформаций является систематизированным и позволяет добиться более эффективных результатов.

Различные виды реконструктивно-восстановительной хирургии можно использовать при неэффективности лечения консервативными методами или при рубцовых деформациях, формирующих функциональные нарушения.

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.

Применение патогенетического алгоритма на основании гистологических и ИГХ-исследований после проведения панч-биопсии позволяет индивидуально подобрать пациенту определенный алгоритм лечения, исходя из его клинико-морфологических данных.

Нецелесообразно применять хирургические методы лечения для несформированных келоидных и гипертрофических 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 рубцовой ткани и показатели качества жизни.

Выбор тактики лечения, учитывая данные разработанного нами патогенетического алгоритма на основании патоморфологической и иммуногистохимической диагностики, позволяет применить в определенный этап формирования рубцовой ткани необходимый метод или комбинацию методов строго индивидуально.

Это является основополагающим фактором для оптимизации лечения различных типов рубцов мягких тканей головы и шеи.

Алгоритм лечения на основании данных ИГХ и гистологических методов исследования 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.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РУБЦОВЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОГО АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ

В данную главу вошло обсуждение результатов лечения 176 пациентов с гипертрофическими рубцовыми деформациями и 110 с келоидными рубцовыми деформациями на основании патоморфологического алгоритма диагностики и лечения, учитывая завершенность процесса формирования рубцовой ткани. Результаты оценивали по 3 шкалам: разработанной нами четырехбалльной системе оценки результатов лечения, клинической шкале симптомов и дерматологическому индексу качества жизни, – которые подробно отражали симптомы, клиническую картину и качество жизни до, через месяц и год после лечения.

6.1. Результаты лечения гипертрофических рубцовых деформаций

В данную подглаву вошло обсуждение результатов лечения 176 пациентов с гипертрофическими рубцовыми деформациями. Методы лечения подбирали дифференцированно, учитывая патогенетические характеристики рубца после проведения панч-биопсии на основании разработанного нами патогенетического алгоритма.

6.1.1. Оценка результатов лечения по разработанной четырехбалльной системе

Мы оценивали ближайшие и отдаленные результаты лечения в группе со зрелыми (ЗГР) и незрелыми (НГР) гипертрофическими рубцами по разработанной нами четырехбалльной системе.

Хорошим признавали результат, при котором была достигнута полная резорбция патологического рубца с сохранением косметического и

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 регистрировали при отсутствии изменений в ходе лечения рубца.

Результаты лечения гипертрофических РД представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – 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 18, 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 отмечали 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.

6.1.2. Оценка шкалы клинических симптомов

Результаты исследования динамики клинических показателей у пациентов со зрелыми (ЗГР) и незрелыми гипертрофическими рубцами (НГР) до лечения, через месяц и год представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Оценка шкалы клинических симптомов у пациентов с гипертрофическими рубцовыми деформациями до, через месяц и год после лечения

№	Клинические симптомы, баллы	До лечения				Через месяц после лечения				Через год после лечения			
		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	Степень западения ткани												
	Уровень окружающей ткани – 1	0	0	0	0	44	44	44	44	40	44	42	40
	Плюс ткань – 2	44	44	44	44	0	0	0	0	3	0	2	4
	Минус ткань – 3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		-				-				P=0,3068			
2	Размер												
	До 0,5 см – 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	До 1 см – 1	4	3	0	0	4	3	0	0	4	3	0	0
	Более 1–4 см – 2	20	21	22	24	20	21	22	24	20	21	22	24
	Более 5 см – 3	20	20	24	20	20	20	22	20	20	20	22	20
		-				-				-			
3	Микрорельеф												
	Гладкий – 1	0	0	0	0	44	44	44	44	40	43	43	40
	Морщинистый – 2	44	44	44	44	0	0	0	0	4	1	1	3
	В виде «папиросной бумаги» – 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		-				-				P=0,3993			
4	Цвет												
	Розовато-красный – 3	24	24	24	22	44	44	44	44	2	0	0	4
	Синюшный – 2	10	5	10	12	0	0	0	0	2	0	1	4
	Белый – 1	10	15	10	10	0	0	0	0	37	10	30	36
	Не отличается от окружающих тканей – 0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	34	13	0
		-				-				P<0,0001			
5	Тест на «растяжение»												
	Возможно провести – 1	0	0	0	0	0	0	0	0	36	40	39	20
	Провести можно, но с трудом – 2	0	0	0	0	44	44	44	44	6	4	5	20
	Провести невозможно – 3	44	44	44	44	0	0	0	0	2	0	0	4
		-				-				P<0,0001			

Продолжение Таблицы 19

№	Клинические симптомы, баллы	До лечения				Через месяц после лечения				Через год после лечения			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
6	Телеангиэктазии												
	Нет – 0	30	25	25	20	40	40	39	40	35	40	38	36
	Есть, но немного – 2	10	15	17	10	4	2	5	2	9	4	6	5
	Есть много – 3	4	4	2	4	0	2	0	2	0	0	0	3
		P=0,6955				P=0,4125				P=0,0683			
7	Вовлечение в процесс подлежащих тканей												
	Нет – 0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	40	39	35
	Умеренно выраженные – 2	35	33	40	32	44	44	44	44	12	4	5	5
	Сильно выраженные – 3	9	11	4	14	0	0	0	0	2	0	0	4
		-				-				P=0,0176			
8	Зуд (болезненность)												
	Не выражен – 0	10	10	5	10	40	40	40	40	38	40	39	35
	Слабо выражен – 1	10	20	15	10	4	4	4	4	4	4	4	5
	Умеренно выражен – 2	20	10	18	20	0	0	0	0	1	0	1	2
Сильно выражен – 3	4	4	6	4	0	0	0	0	1	0	0	2	
		P=0,2243				-				P=0,7186			
9	Расположение вблизи жизненно важных органов (орган зрения, слуха, обоняния, верхняя и нижняя губа, угол рта, шея)												
	Не находится в данной области – 0	10	10	5	10	40	40	40	40	38	40	39	35
	Находится в непосредственной близости, но не затрагивает ее – 1	10	20	15	10	4	4	4	4	4	4	4	5
	Находится в области жизненно важного 1 органа – 2	20	10	18	20	0	0	0	0	1	0	1	2
Находится в области 2 и более жизненно важных органов – 3	4	4	6	4	0	0	0	0	1	0	0	2	
		-				-				P=0,0176			

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 20).

Таблица 20 – 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 группу 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.

6.1.3. Оценка качества жизни по дерматологическому индексу качества жизни

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 (Таблица 21).

Таблица 21 – Оценка результатов качества жизни пациентов с гипертрофическими рубцовыми деформациями по ДИКЖ до, через месяц и год после лечения

№	Клинические симптомы, баллы	До лечения				Через месяц после лечения				Через год после лечения			
		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	Насколько сильно Вас беспокоят зуд, боль, жжение, болезненность кожи?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	10	10	10	10	10	10	10	10	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	10	10	10	10	4	4	4	4	0	0	0	0
	Несильно – 1	10	10	10	10	15	15	15	15	10	2	4	6
	Не беспокоят – 0	14	15	15	15	15	15	15	15	34	42	40	38
P>0,9999				P>0,9999				P=0,0637					
2	Насколько неуверенно Вы чувствовали себя в повседневной жизни из-за состояния своей кожи?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	30	20	20	15	20	20	15	15	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	10	20	20	20	24	20	20	20	0	0	0	1
	Несильно – 1	4	3	4	9	0	4	9	9	10	3	4	13
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	1	0	0	0	0	0	0	34	42	40	30
P=0,0446				P=0,0543				P=0,0229					
3	Насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вам при совершении покупок, в хозяйственной работе?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	30	20	20	15	20	20	15	15	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	10	20	20	20	24	24	20	20	0	0	0	0
	Несильно – 1	4	3	4	9	0	0	9	9	10	2	4	10
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	1	0	0	0	0	0	0	34	42	40	34
P=0,0446				P=0,0026				P=0,0267					

Продолжение Таблицы 21

№	Клинические симптомы, баллы	До лечения				Через месяц после лечения				Через год после лечения			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
4	Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	30	20	20	15	20	20	15	15	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	10	20	20	20	24	24	20	20	0	0	0	0
	Несильно – 1	4	3	4	9	0	0	9	9	10	2	4	14
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	1	0	0	0	0	0	0	34	42	40	30
		P=0,0446				P=0,0026				P=0,0027			
5	Насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вам контактам с окружающими и активному отдыху?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	30	20	20	15	20	20	15	15	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	10	20	20	20	24	24	20	20	0	0	0	0
	Несильно – 1	4	3	4	9	0	0	9	9	10	2	4	14
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	1	0	0	0	0	0	0	34	42	40	30
		P=0,0446				P=0,0026				P=0,0022			
6	Насколько сильно состояние Вашей кожи мешало при занятиях физкультурой и спортом?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	30	20	20	15	20	20	15	15	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	10	20	20	20	24	24	20	20	0	0	0	0
	Несильно – 1	4	3	4	9	0	0	9	9	10	2	4	10
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	1	0	0	0	0	0	0	34	42	40	34
		P=0,0446				P=0,0026				P=0,0267			
7	Помешало ли Вам состояние Вашей кожи в работе или учебе?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	30	20	20	15	20	20	15	15	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	10	20	20	20	24	24	20	20	0	40	0	0
	Несильно – 1	4	3	4	9	0	0	9	9	10	2	4	10
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	1	0	0	0	0	0	0	34	42	40	34
		P=0,0446				P=0,0026				P=0,0267			

Продолжение Таблицы 21

№	Клинические симптомы, баллы	До лечения				Через месяц после лечения				Через год после лечения			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
8	Повлияло ли состояние Вашей кожи на отношения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	35	35	35	35	20	20	15	15	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	5	5	5	5	24	24	20	20	0	0	0	0
	Несильно – 1	4	4	4	4	0	0	9	9	10	2	4	10
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	42	40	34
		P>0,9999				P=0,0026				P=0,0267			
9	Насколько сильно состояние вашей кожи затрудняло Вам интимные отношения?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	35	35	35	35	20	20	15	15	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	5	5	5	5	24	24	20	20	0	0	0	0
	Несильно – 1	4	4	4	4	0	0	9	9	10	2	4	10
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	42	40	34
		P>0,9999				P=0,0026				P=0,0267			
10	Насколько сильно лечение Вашего заболевания изменило порядок Вашей жизни (например, Вы потеряли много времени, денег, уделяли меньше внимания работе, семье)?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	35	35	35	35	20	20	15	15	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	5	5	5	5	24	24	20	20	0	0	0	0
	Несильно – 1	4	4	4	4	0	0	9	9	10	4	5	10
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	40	39	34
		P>0,9999				P=0,0026				P=0,1662			

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 22).

Таблица 22 – 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 ($p < 0,05$).

Исходя из данных Таблицы 21 и Таблицы 22, 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 клинικο-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.

6.2. Результаты лечения келоидных рубцовых деформаций

Результаты криолазерного и лазерного лечения 110 пациентов с келоидными рубцовыми деформациями также оценивали по 3 шкалам: четырехбалльной системе оценки результатов, клинической шкалы симптомов и дерматологическому индексу качества жизни – до, через месяц и год после лечения.

После обследования в объеме панч-биопсии с проведением гистологических и ИГХ-исследований из 110 пациентов с келоидными рубцовыми деформациями 55 пациентам было проведено криолазерное лечение, из них 36 были пациенты с несформированными рубцами (группа 5) и 19 со сформированными (группа 6); и 55 пациентам – лазерное лечение с введением кортикостероидов по схеме (группа 7), из них 36 с несформированными рубцами и 19 со зрелыми (сформированными) (группа 8).

6.2.1. Оценка результатов лечения по разработанной четырехбалльной системе

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 23.

Таблица 23 – 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 23, 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.

6.2.2. Оценка шкалы клинических симптомов

Результаты исследования динамики клинических показателей у пациентов с келоидными рубцами до лечения, через месяц и год представлены в Таблице 24. Из 110 пациентов 55 проводили криолазерное лечение и 55 лазерное лечение с введением стероидов.

На основании оценки клинической картины нами была установлена статистически достоверная разница 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.

Таблица 24 – Оценка шкалы клинических симптомов у пациентов с келоидными рубцовыми деформациями до, через месяц и год после лечения

№	Клинические симптомы, баллы	До лечения				Через месяц после лечения				Через год после лечения			
		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	Степень западения ткани												
	Уровень окружающей ткани – 1	0	0	0	0	18	16	32	30	19	18	34	33
	Плюс ткань – 2	19	19	36	36	1	3	4	6	0	1	2	3
	Минус ткань – 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		P>0,999				P>0,999				P>0,999			
2	Размер												
	До 0,5 см – 0	0	0	0	0	4	7	2	0	10	8	16	12
	До 1 см – 1	2	3	0	0	2	3	5	4	4	3	6	6
	Более 1–4 см – 2	7	5	21	10	10	5	14	8	5	5	14	13
	Более 5 см – 3	10	11	15	26	3	4	15	24	0	3	0	5
		P=0,0051				P=0,0002				P=0,3164			
3	Микрорельеф												
	Гладкий – 1	10	13	36	36	19	19	36	36	19	19	34	30
	Морщинистый – 2	9	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6
	В виде «папиросной бумаги» – 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		P<0,0001				P>0,999				P>0,999			
4	Цвет												
	Розовато-красный – 3	10	9	24	30	19	19	36	36	0	3	0	4
	Синюшный – 2	7	6	8	4	0	0	0	0	0	1	1	4
	Белый – 1	2	3	4	2	0	0	0	0	6	10	15	20
	Не отличается от окружающих тканей – 0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	5	20	8
		P=0,1402				P>0,999				P=0,0083			
5	Тест на «растяжение»												
	Возможно провести – 1	0	0	0	0	0	0	0	0	16	10	31	29
	Провести можно, но с трудом – 2	0	0	0	0	19	19	36	36	3	5	5	4
	Провести невозможно – 3	19	19	36	36	0	0	0	0	0	4	0	3
		P>0,999				P>0,999				P<0,0001			

Продолжение Таблицы 24

№	Клинические симптомы, баллы	До лечения				Через месяц после лечения				Через год после лечения			
		5	6	7	8	5	6	7	8	5	6	7	8
6	Телеангиэктазии												
	Нет – 0	2	4	0	0	9	6	5	2	17	14	34	31
	Есть, но немного – 2	13	10	0	0	10	10	21	19	2	5	2	4
	Есть много – 3	4	5	36	36	0	3	10	15	0	0	0	1
		P<0,0001				P=0,0011				P=0,2938			
7	Вовлечение в процесс подлежащих тканей												
	Нет – 0	0	2	0	0	0	2	0	0	7	5	28	23
	Умеренно выраженные – 2	9	7	28	18	13	10	30	20	11	9	8	10
	Сильно выраженные – 3	10	10	8	18	6	7	6	16	0	5	0	3
		P=0,0037				P=0,0097				P=0,0001			
8	Зуд (болезненность)												
	Не выражен – 0	5	3	0	0	10	8	13	10	17	14	31	27
	Слабо выражен – 1	3	7	10	7	6	4	10	5	2	4	4	5
	Умеренно выражен – 2	8	5	18	20	3	7	10	16	0	1	1	2
	Сильно выражен – 3	3	4	8	9	0	0	3	5	0	0	0	2
	P=0,0093				P=0,1601				P=0,6351				
9	Расположение вблизи жизненно важных органов (орган зрения, слуха, обоняния, верхняя и нижняя губа, угол рта, шея)												
	Не находится в данной области – 0	1	2	5	2	16	14	20	12	17	15	30	29
	Находится в непосредственной близости, но не затрагивает ее – 1	5	7	7	10	2	1	8	18	2	3	4	2
	Находится в области жизненно важного 1 органа – 2	10	8	18	20	1	4	8	4	0	1	2	1
	Находится в области 2 и более жизненно важных органов – 3	3	2	6	4	0	0	0	2	0	0	0	4
	P=0,8908				P=0,0013				P=0,2726				

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 клиническими 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 25).

Таблица 25 – 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	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Как видно из Таблицы 25, 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.

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 улучшилась 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 ($p < 0,05$).

6.2.3. Оценка качества жизни по дерматологическому индексу качества жизни

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 (Таблица 26).

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.

Таблица 26 – Оценка результатов качества жизни пациентов с гипертрофическими рубцовыми деформациями по ДИКЖ до, через месяц и год после лечения

№	Клинические симптомы, баллы	До лечения				Через месяц после лечения				Через год после лечения			
		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	Насколько сильно Вас беспокоят зуд, боль, жжение, болезненность кожи?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	10	10	30	32	10	10	21	26	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	7	8	6	4	4	7	10	8	0	0	0	1
	Несильно – 1	2	1	0	0	1	1	2	1	3	7	4	6
	Не беспокоят – 0	0	0	0	0	14	1	3	1	16	12	32	29
P=0,0063				P=0,5160				P=0,2501					
2	Насколько неуверенно Вы чувствовали себя в повседневной жизни из-за состояния своей кожи?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	15	10	29	30	9	10	24	26	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	3	7	4	5	8	6	7	6	0	0	0	1
	Несильно – 1	1	1	3	1	2	3	5	4	4	8	3	6
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	1	0	0	0	0	0	0	15	11	33	29
P=0,1715				P=0,4214				P=0,0258					
3	Насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вам при совершении покупок, в хозяйственной работе?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	10	12	27	30	10	12	27	30	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	5	4	5	4	3	3	2	1	0	0	0	0
	Несильно – 1	4	3	4	2	6	4	7	5	2	6	5	7
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	13	31	29
P=0,3331				P=0,2290				P=0,2636					

Продолжение Таблицы 26

№	Клинические симптомы, баллы	До лечения				Через месяц после лечения				Через год после лечения			
		5	6	7	8	5	6	7	8	5	6	7	8
4	Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	10	10	28	30	10	10	20	25	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	3	5	4	3	2	4	10	5	0	0	0	0
	Несильно – 1	4	2	3	3	3	3	3	4	3	4	5	7
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	2	2	1	0	4	2	3	2	16	15	31	29
		P=0,1566				P=0,5617				P=0,3175			
5	Насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вам контактам с окружающими и активному отдыху?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	11	10	30	28	10	10	28	28	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	7	7	4	5	6	5	5	6	0	0	0	2
	Несильно – 1	1	2	2	3	2	4	3	2	2	4	5	5
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	0	0	0	1	0	0	0	17	15	31	29
		P=0,1235				P=0,1753				P=0,8284			
6	Насколько сильно состояние Вашей кожи мешало при занятиях физкультурой и спортом?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	12	11	28	30	10	11	26	29	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	3	4	5	4	5	3	4	5	0	0	0	0
	Несильно – 1	3	4	3	2	2	6	6	3	1	3	6	9
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	1	0	0	0	2	0	0	0	18	16	30	27
		P=0,1235				P=0,0258				P=0,0063			
7	Помешало ли Вам состояние Вашей кожи в работе или учебе?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	13	10	31	27	10	10	29	27	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	2	6	4	6	3	6	5	5	0	0	0	0
	Несильно – 1	2	3	1	3	4	2	2	4	1	5	4	6
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	2	0	0	0	2	1	0	0	18	14	32	30
		P=0,3113				P=0,0343				P=0,2717			

Продолжение Таблицы 26

№	Клинические симптомы, баллы	До лечения				Через месяц после лечения				Через год после лечения			
		5	6	7	8	5	6	7	8	5	6	7	8
8	Повлияло ли состояние Вашей кожи на отношения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	17	17	32	30	14	16	28	30	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	1	2	3	4	2	2	4	5	0	0	0	0
	Несильно – 1	1	0	1	2	1	1	1	1	1	3	3	7
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	0	0	0	1	0	3	0	18	16	33	29
P=0,9290				P=0,8270				P=0,3616					
9	Насколько сильно состояние вашей кожи затрудняло Вам интимные отношения?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	16	17	28	31	13	16	25	27	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	1	1	5	3	2	2	5	6	0	0	0	0
	Несильно – 1	2	1	4	2	3	1	2	3	2	4	2	6
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	0	0	0	1	0	4	0	17	15	34	30
P=0,008				P=0,4607				P=0,032					
10	Насколько сильно лечение Вашего заболевания изменило порядок Вашей жизни (например, Вы потеряли много времени, денег, уделяли меньше внимания работе, семье)?												
	Очень сильно (очень часто) – 3	15	17	32	33	10	15	20	24	0	0	0	0
	Сильно (часто) – 2	3	2	3	2	2	3	10	6	0	0	0	0
	Несильно – 1	1	0	1	1	4	1	3	4	1	4	1	4
	Совсем нет или затрудняюсь ответить – 0	0	0	0	0	3	0	3	2	18	15	35	32
P=0,8449				P=0,0358				P=0,0136					

Общий индекс рассчитывали после суммирования всех баллов, максимальное значение соответствовало 1650 баллов, минимальное – 0 баллов в группах с 55 больными. В соответствии с клиническими 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 27).

Таблица 27 – 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 ($p < 0,05$).

Исходя из данных Таблицы 26, 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пластическая хирургия накопила большой опыт в диагностике и лечении различных типов рубцовых деформаций кожи с использованием современных методик. Это заставляет по-новому переосмыслить их патогенетические и клинико-морфологические особенности.

При этом особый интерес вызывают келоидные и гипертрофические рубцы в области головы и шеи как из-за эстетического дискомфорта, так и нарушенной функции органа, вследствие формирования деформации мягких тканей. Такие рубцы могут провоцировать развитие интеркуррентных психологических травм, снижение качества жизни, порождая чувство неуверенности, неполноценности, уменьшая трудовые и духовные возможности человека.

Неадекватный подход к терапии, без учета сроков и процессов завершенности формирования рубцовой ткани, может приводить к нарушениям функции органов головы и шеи и рецидивам заболевания. Поэтому диагностика и лечение пациентов с рубцовой деформацией кожных покровов приобретают все большую социальную значимость и являются одной из важнейших проблем кожно-пластической и реконструктивной хирургии, требующих неотлагательного решения с привлечением современных высокотехнологичных и высокоэффективных методов лечения, всех возможных средств противорубцовой терапии.

В челюстно-лицевой, пластической и реконструктивной хирургии пациенты часто предъявляют жалобы на качество рубцов, поэтому для хирургов вышеуказанных специальностей важно знать, какие исходы и прогнозы будут в результате того или иного вмешательства, какой результат лечения окажется в отсроченном периоде, и немаловажным является промежуточный период лечения. Все эти данные напрямую отражаются на качестве жизни пациентов.

Не удалось обнаружить фундаментальных исследований, посвященных изучению клинико-патоморфологических и иммуногистохимических особенностей состояния структурной организации рубцовой ткани на разных

сроках ее формирования. На сегодня нет подробного патоморфологического анализа различия рубцовых деформаций 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 , MMP1, миофибробластических элементов α -SMA, коллагенов у гипертрофических рубцов.

Несмотря на многочисленные исследования в области челюстно-лицевой и реконструктивно-восстановительной, пластической хирургии, нет единого алгоритма лечения различных типов рубцовых деформаций мягких тканей, особенно если расположение этих деформаций в области головы и шеи.

Поэтому разработка патогенетически обоснованного алгоритма диагностики, лечения гипертрофических и келоидных рубцов в области головы и шеи необходима с подробным клинико-морфологическим, иммуногистохимическим анализом различных типов рубцовых деформаций на разных сроках существования.

Также ни в зарубежных, ни в российских источниках мы не встретили однозначных ответов по выбору метода хирургического лечения для гипертрофических и келоидных рубцов в области головы и шеи.

Поэтому целью нашей работы была разработка и применение реконструктивно-восстановительных операций при различных типах рубцовых деформаций в области головы и шеи с учетом их патогенетических особенностей.

Было проведено открытое контролируемое проспективное многоцентровое рандомизированное исследование у 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.

Дизайн многоцентрового открытого проспективного рандомизированного исследования у пациентов с рубцовыми деформациями в области головы и шеи включал следующие 3 этапа.

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) и их фотографирование.

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

3. Проведение 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 , MMP1, 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%). Таким образом, распределение на группы было следующим:

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

- 2 группа – 72 пациента с незрелыми (несформированными) келоидными рубцами;
- 3 группа – 89 пациентов со зрелыми гипертрофическими рубцами;
- 4 группа – 87 пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами.

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

1. 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, направленным 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 [51]). Метод заключался во введении жировой ткани в область рубцового дефекта или деформации из расчета его размера. При этом в область дефекта вводится жировая ткань в объеме на 10–15% превышающем размер дефекта, и сразу после завершения операции чрезкожно в введенный жир осуществляют инъекции плазмы, обогащенной факторами роста, в объеме 0,1–0,2 мл на одну инъекцию, в точках, размещенных в шахматном порядке на расстоянии 0,5–1,5 см друг от друга;

- 44 пациентам с несформированными гипертрофическими рубцами было проведено криолазерное лечение. Для проведения криолазерной деструкции патологических рубцовых деформаций кожи под местной анестезией (5 мл ропивакаина 100 мг/мл) мы проводили однократное криовоздействие на рубцовую ткань аппаратом КРИО-05. Не дожидаясь оттаивания, выполняли лазерное иссечение замороженного рубца световым скальпелем углекислого лазера (лазерный хирургический аппарат ЛХК – 20-01 «Ланцет-2»). При лазерной деструкции рубцовой ткани до работы с лазером в толщу рубца вводился дипроспан с разведением 1:4, после чего осуществлялась лазерная деструкция на аппарате «Ланцет-2» (Патент РФ на изобретение 2744669 [53]) (группа 3);
- 43 пациентам с несформированными гипертрофическими рубцами – лазерное лечение с введением кортикостероидов (группа 4).

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

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

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 (67,5%) заболеваний нервной системы – 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.

При анализе локализации у всех типов рубцовых деформаций основная локализация приходилась на область лба (15,0%), ушную раковину (13,3%), шею (13,3%), верхние и нижние веки (13,3%). У келоидных рубцов лидировала локализация ушной раковины (19,1 %), верхних и нижних век (13,6%) и область кожи верхней и нижней губы. У гипертрофических рубцов основной процесс приходился на область кожи верхней и нижней губы (15,9%), шеи (14,2%), область верхних и нижних век и околоушную область (13,1%). Данные свидетельствуют о большом проценте локализации рубцового процесса в области функционально важных органов. Поэтому пациенты с таким расположением рубцов имели не только эстетические жалобы, но и нарушение функции.

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 рубцовых деформациях в большинстве случаев размер был от 1 до 3 см² (44,7%) и (40,3%). В группе со зрелыми и незрелыми гипертрофическими рубцовыми деформациями 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.

Из 286 пациентов с разными видами рубцовой ткани в 70,6% случаев были жалобы на функциональные нарушения (дыхания, прием пищи, слезоточивость в области глаз, зрение, слуха). В группе с келоидными рубцами из 110 пациентов нарушение функции было в 80% случаев, 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.

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

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 рубцовые деформации при гистологическом исследовании определялись у 110 пациентов келоидными рубцами (38,4%) и у 69 пациентов гипертрофическими рубцами (24,1%). Данные показатели были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Для объективизации исследования все пациенты фотографировались с использованием равноценного формата и параметров фотографирования. Использовались стандартные проекции положения частей тела пациента относительно фотокамеры и условия фотографирования (угол освещения, фон).

Гистологический и иммуногистохимический методы исследования у 286 больных проводились на базе Института клинической морфологии и цифровой

патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), клинико-морфологической лаборатории и отделения патоморфологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Материал для проведения гистологического и ИГХ-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 рассчитывалась в процентах на 300 клеток рубцовой ткани.

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.

В качестве первичных антител использовали мышинные моноклональные антитела к коллагену I типа (клон 3G3, Santa Cruz, разведение 1:100), коллагену III типа (клон В-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 TGFβ (клон 3C11, Santa Cruz, разведение 1:100).

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 коллагена оценивалась в соответствии с разработанными нами эталонами:

- выраженная реакция (+++) > 40%;
- умеренная реакция (++) от 20 до 40%;
- низкая реакция (+) < 20%.

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, с сохранением эластики. Встречаются также очаговые воспалительные лимфомакрофагальные инфильтраты, пучки миофибробластов и сосуды капиллярного типа. Незрелые гипертрофические рубцы, существовавшие меньше года, отличались более выраженной воспалительной реакцией, большим количеством миофибробластов и сосудов капиллярного типа.

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

В гипертрофических рубцах, существовавших менее года, коллаген I и III типа присутствовали в равных соотношениях, а $K1/K4=6:2$. Эластика выявлялась также, 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.

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.

Структура келоидного рубца отличается наличием грубых, хаотично расположенных коллагеновых волокон и толстых, лентовидных и колбообразных гиалиновых структур. 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.

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, менее выражена реакция остеокластоподобных гигантских многоядерных клеток. В ряде случаев зона отграничения нечеткая.

При иммуногистохимическом исследовании 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 .

В незрелых гипертрофических рубцах преобладание коллагена I 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 типа присутствовали в соотношении 1,9 за счет относительного увеличения коллагена 3 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, а также отмечали низкий уровень продукции TGF- β макрофагами и миофибробластами.

Патогенез келоидных рубцов связан с активацией фибробластических и миофибробластов в ходе репарации раны, с продукцией ими экстрацеллюлярного матрикса с явлениями гиалиноза, со значительным преобладанием коллагена I типа над коллагеном III типа. В результате формируется труднодеградируемая рубцовая ткань, о чем свидетельствует развитие реакции с остеокластоподобными клетками, продуцирующими матриксную металлопротеиназу I типа, что оказывается неэффективным в келоидных рубцах.

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 коллагенов, 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 сосудов, придатков кожи и сохраняя эластик. 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.

Проведение патогенетических исследований различных типов рубцовой ткани в предоперационном периоде позволяет увидеть целостную картину выявленной патологии и подобрать соответствующее лечение, учитывая сроки формирования рубцовой ткани и гистологический тип рубца. Поэтому после консультации, перед выбором метода лечения всем пациентам проводили панч-биопсию рубцовой ткани для определения типа и степени сформированности рубца. После проведения патоморфологических и ИГХ-исследований определяли степень сформированности рубцовой ткани у каждого конкретного пациента на основании различных типов реакций: остеокластической, воспалительной, миофибробластической, реакции неоангиогенеза, преобладания различных типов коллагенов у келоидных рубцов; реакций TGF- β , MMP1, миофибробластических элементов α -SMA, коллагенов у гипертрофических рубцов – можно проанализировать сроки завершенности процессов в рубцовой ткани. После такого анализа выбор метода лечения рубцовых деформаций является систематизированным и позволяет добиться более эффективных результатов.

Выбор тактики лечения, учитывая данные разработанного нами патогенетического алгоритма на основании патоморфологической и иммуногистохимической диагностики, позволяют применить в определенный этап формирования рубцовой ткани необходимый метод или комбинацию методов строго индивидуально.

Мы анализировали динамику клинических показателей статуса пациентов с рубцовыми деформациями 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 косметического и 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 регистрировали при отсутствии изменений в ходе лечения рубца.

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, размер, микрорельеф, цвет, тест на «растяжение», телеангиоэктазии, вовлечение в процесс подлежащих тканей, зуд (болезненность), расположение вблизи жизненно важных органов (орган зрения, слуха, обоняния, верхняя и нижняя губа, угол рта, шея).

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

- 7 баллов – легкое течение рубцовых деформаций,
- 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 значимым клинического эффекта после проведенного лечения.

Для оценки качества жизни оценивали 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 Дерматологического Индекса Качества Жизни 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.

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

Сроки проведения хирургического лечения учитывались индивидуально и опирались на данные панч-биопсии патоморфологических и иммуногистохимических исследований, т. к. несмотря на общий патогенез рубцовой ткани, у каждого пациента сроки окончательного формирования рубцов разные, и после проведенного патоморфологического и ИГХ-исследований эти сроки зависят от различных типов гистологических реакций.

Кроме того, есть особая группа пациентов с рубцовыми деформациями, которые вызывают выраженные функциональные нарушения в анатомически неблагоприятных зонах их расположения, находящихся рядом с жизненно важными органами (орган зрения, нос, орган слуха, околоушная область), в этих клинических случаях можно начинать хирургическое лечение в более ранние сроки, и эти сроки должны учитываться индивидуально.

При выборе способа хирургического устранения рубцовой деформации учитываются гистологический тип рубца, локализация, размеры, глубина, высота рубцово-измененных тканей.

Именно поэтому для выбора тактики эффективного лечения целесообразно было разделять рубцовые деформации на отдельные группы с учетом разработанного патогенетического алгоритма на основании зрелых или незрелых процессов формирования рубцовой ткани.

Анализ проведенных исследований методами патоморфологических и иммуногистохимических исследований позволил нам разработать алгоритм лечения рубцовых деформаций в области головы и шеи, представленный в Главе 5. Учитывая разработанный нами патоморфологический алгоритм лечения, у зрелых гипертрофических рубцов были следующие показатели: коллаген I и III типа 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 типа в равных соотношениях. 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 типа в

соотношении 6:3:2, дополнительно определялись воспалительные изменения, α -SMA-положительные миофибробласты. 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.

Мы проанализировали результаты лечения с учетом патогенетически разработанного алгоритма лечения на основании данных гистологических и ИГХ-исследований.

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 отмечали отсутствие результата.

В группе с гипертрофическими рубцовыми деформациями хороший результат был достигнут в 62% случаев 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, 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.

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.

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. 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 раз 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, у НГР после криолазерного лечения.

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.

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

При анализе вопросов, посвященных области жизни, связанной 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. 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 улучшением 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.

Результаты криолазерного и лазерного лечения 110 пациентов с келоидными рубцовыми деформациями также оценивали по 3 шкалам – четырехбалльной системе оценки результатов, клинической шкале симптомов и дерматологическому индексу качества жизни до, через месяц и год после лечения.

После обследования в объеме панч-биопсии с проведением гистологических и ИГХ-исследований у 110 пациентов с келоидными рубцовыми деформациями 55 пациентам было проведено криолазерное лечение, из них 36 были пациенты с несформированными рубцами (группа 5) и 19 со сформированными (группа 6); 55 пациентам – лазерное лечение с введением кортикостероидов по схеме, из них 36 с несформированными рубцами (группа 7) и 19 со зрелыми (сформированными) (группа 8).

Мы оценивали ближайшие и отдаленные результаты лечения в группе со зрелыми (ЗКР) и незрелыми (НКР) келоидными рубцами по разработанной нами четырехбалльной системе.

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 были хорошие и удовлетворительные 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.

На основании оценки клинической картины нами была установлена статистически достоверная разница у 110 пациентов до лечения в двух обследованных группах. При анализе показателей плюс ткань, теста на растяжение и наличие зуда достоверная разница также была выявлена между келоидными рубцовыми деформациями через 1 месяц после лечения. При анализе показателей плюс ткань, цвета, вовлечение в процесс окружающих тканей и наличие зуда достоверная разница также была выявлена между келоидными рубцовыми деформациями через 1 год после лечения.

У пациентов с келоидными рубцовыми деформациями все клинические показатели до лечения относят пациентов по балльной градации в группу с тяжелыми проявлениями заболевания. Уже через месяц после применения криолазерного лечения и лазерного лечения клинические показатели улучшились в 1,3 раза у пациентов с НКР и ЗКР, а через год в отношении всех клинических симптомов отмечалась выраженная положительная динамика в 2,8 раз. При этом в группе с НКР клиническая картина улучшились вдвое по сравнению с показателями до лечения, а в группе с криолазерным в 5,2 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 1,3 раза через месяц после разных методов лечения и в 2,8 раз 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.

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 и 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 ДИКШ и шкале симптомов относили себя к удовлетворительному результату – разная трактовка результатов пациента и хирурга, 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 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 случаях 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 %.

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.

Применение панч-биопсии с последующей оценкой клинкоморфологических 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 вышперечисленного, 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 клинимоρφологической 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, околоротная область), при выраженных функциональных нарушениях можно начинать хирургическое лечение в более ранние сроки.
3. Особенности накопления коллагена, эластики, матричной 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БТА – ботулинический токсин типа А

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

ИФН – интерферон

ЛДФ – лазерная доплеровская флюометрия

ЛФС – лазерная флюоресцентная спектроскопия

МСК – мезенхимальные стволовые клетки

МСК ЖТ – мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани

НГР – незрелый гипертрофический рубец

НКР – незрелый гипертрофический рубец

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОТО – оптическая тканевая оксиметрия

РД – рубцовая деформация

РНК – рибонуклеиновая кислота

САН – опросник самочувствие, активность, настроение

УЗИ – ультразвуковое исследование

5-FU – 5-фторурацил

BDSS – the Body Dysmorphic Symptoms Scale, шкала измерения симптомов дисморфических заболеваний тела

CTGF – фактор роста соединительной ткани

ERK – сигнальная киназа

GCG-BD – Немецкая кооперативная группа по лучевой терапии доброкачественных заболеваний

JNK – c-Jun N-концевая киназа

LDR – брахитерапия с низкой мощностью дозы

HDR – брахитерапия с высокой мощностью дозы

MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа

MMP – матриксная металлопротеиназа

MSS – Manchester scar scale, Манчестерская шкала оценки рубцов

NIRS – ближняя инфракрасная спектроскопия

PDL – импульсный лазер на красителе

POSAS – Patient and Observer Scar Assessment Scale, Шкала оценки рубцов наблюдателем и пациентом

PRP – обогащенная тромбоцитами плазма

SBSES – Stony Brook Scar Evaluation Scale, шкала оценки рубцов

StO₂ – насыщение тканей кислородом

TGF – трансформирующий фактор роста

VAS – Visual analog scale, визуальная аналоговая шкала

VSS – Vancouver scar scale, Ванкуверская шкала оценки рубцов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм хирургического лечения больных с последствиями ожоговой травмы / В.И. Шаробаро, В.Ю. Мороз, А.А. Юденич [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 3. – С. 65–70.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Андрюхина, В.В. Хирургическое лечение базалиом челюстно-лицевой области и шеи: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 – Хирургия / Андрюхина Виктория Валерьевна; ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт» им. М.Ф. Владимирского. – Москва, 2010. – 147 с.
7. Ахтямов, С.Н. Практическая дерматокосметология : Учеб. пособие для слушателей системы последиплом. образования / С.Н. Ахтямов, Ю.С. Бутов. – Москва: Медицина, 2003. – 395 с. – ISBN 5-225-04775-0. – Текст: непосредственный.
8. Байтингер, В.Ф. Морфофункциональные особенности патологических кожных рубцов: состояние вопроса / В.Ф. Байтингер, К.Г. Пайтян // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2013. – Т. 16. – № 1 (44). – С. 28–34.

9. Бархатов, И.В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии / И.В. Бархатов // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – № 11. – С. 21–27.
10. Бархатов, И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека / И.В. Бархатов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95. – № 1. – С. 63–69.
11. Белоусов, А.Е. Рубцы и их коррекция. Очерки пластической хирургии. Том 1 / А.Е. Белоусов. – Санкт-Петербург: КОМАНДОР-SPB, 2005. – 128 с. – ISBN 5-9426-1020-7. – Текст: непосредственный.
12. Богосьян, Р.А. Экспандерная дерматензия новый метод хирургического замещения дефектов кожных покровов / Р.А. Богосьян // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 31–34.
13. Васильев, С.А. Восстановительная хирургия как компонент комплексного лечения онкологического больного: дис. ... док. мед. наук: 14.00.27 – Хирургия; 14.00.14 – Онкология / Васильев Сергей Александрович; Челябинская государственная медицинская академия. – Челябинск, 2002. – 505 с.
14. Глуткин, А.В. Ферментативная терапия послеожоговых рубцов кожи у детей раннего возраста // Хирургия. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (15). – С. 114–119.
15. Джерелей, А.А. Стандартизованная оценка гармоничного психосоматического состояния у больных с хирургической патологией челюстно-лицевой области / А.А. Джерелей, И.Г. Романенко // Вестник стоматологии. – 2011. – № 2 (75). – С. 51–56.
16. Дифференциальная диагностика келоидных и гипертрофических рубцов, основанная на различиях в кожной чувствительности / В.В. Шафранов, А.В. Таганов, В.В. Гладько [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 53–55.
17. Дмитриев, Г.И. Метод местной кожной пластики / Г.И. Дмитриев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68. – № 4. – С. 52–56.
18. Значение пластики лоскутом на временной питающей ножке в замещении раневых дефектов / К.В. Липатов, Е.А. Комарова, В.И. Хрупкин, М.А. Кирюпина // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27. – № 1. – С. 42–48.

19. Использование флуоресцентной спектроскопии для диагностики гипоксии и воспалительных процессов в тканях / Е.Н. Петрицкая, Д.А. Куликов, Д.А. Рогаткин [и др.] // Оптический журнал. – 2015. – Т. 82. – № 12. – Р. 41–46.
20. Клинико-морфологические особенности сосудистого русла гипертрофической рубцовой ткани в разные сроки ее формирования / О.В. Филиппова, К.А. Афоничев, И.Н. Красногорский, Р.В. Вашетко // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2017. – Т. 5. – № 3. – С. 25–36.
21. Клинический протокол по диагностике и лечению пациентов с рубцовыми поражениями кожи. Утвержден на Секции СтАР «Ассоциация челюстно-лицевых хирургов и хирургов-стоматологов» 21 апреля 2014. – Москва, 2014. https://cniis.ru/chief/relevant_committee/clinical-protocols/ – Текст: электронный.
22. Ключарева, С.В. Патологические рубцы в практике дерматокосметолога: новые возможности терапии препаратом «Галадерм» / С.В. Ключарева, О.С. Нечаева, И.Г. Курганская // Вестник эстетической медицины. – 2009. – Т. 8. – № 2. – С. 41–49.
23. Ковалёва, Л.Н. Клинико-морфологические параллели у пациентов с рубцовой патологией кожи / Л.Н. Ковалёва // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2016. – № 1–4. – С. 108–117.
24. Ковалёва, Л.Н. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии / Л.Н. Ковалёва // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2016. – № 1–4. – С. 188–198.
25. 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.
26. 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.

27. Козлов, В.А. Келоидные рубцы. Трудности диагностики и лечения / В.А. Козлов, С.С. Мушковская, С.Б. Коновальская // Институт Стоматологии. – 2005. – № 1 (26). – С. 28–31.

28. 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.

29. 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.

30. Короткова, Н.Л. Реконструктивно-восстановительное лечение больных с последствиями ожогов лица: дис. ... док. мед. наук: 14.01.14 – Стоматология; 14.01.17 – Хирургия / Короткова Надежда Леноктовна; ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России. – Нижний Новгород, 2015. – 352 с.

31. Курганская, И.Г. Комплексная коррекция патологических рубцов кожи: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Курганская Инга Геннадьевна; ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова». – Санкт-Петербург, 2011. – 149 с.

32. Курганская, И.Г. Высокоинтенсивная лазеротерапия пациентов с патологическими рубцами кожи: дис. ... док. мед. наук: 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия; 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Курганская Инга Геннадьевна; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России. – Санкт-Петербург, 2021. – 303 с.

33. Лазерная флуоресцентная спектроскопия и оптическая тканевая оксиметрия в диагностике фиброза кожи / Ю.В. Чурсинова, Д.А. Куликов, Д.А. Рогаткин [и др.] // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8. – № 1. – С. 38–45.

34. Лимберг, А.А. Планирование местнопластических операций на поверхности тела. Теория и практика / А.А. Лимберг. – Ленинград: Медгиз, 1963. – 596 с. – Текст: непосредственный.
35. Липофилинг. Обзор методики. Современные возможности и перспективы коррекции кожных рубцов / Ю.А. Сергеева, А.Х. Каде, С.Б. Богданов, А.И. Трофименко // Инновационная медицина Кубани. – 2019. – № 3 (15). – С. 62–67.
36. Липофиллинг, липографтинг или просто аутотрансплантации жира в реконструктивной хирургии молочных желез / В.Г. Иванов, М.А. Волох, С.И. Федосов, Е.В. Ермилова // Поволжский онкологический вестник. – 2015. – № 3. – С. 4–8.
37. Мадазимов, М.М. Хирургическое лечение рубцовых деформаций лица / М.М. Мадзимов // Скорая медицинская помощь. – 2006. – Т. 7. – № 3. – С. 237.
38. Машрапов, Ш.Ж. Состояние и проблемы пластики дефектов черепа / Ш.Ж. Маршапов // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2013. – № S3. – С. 49–52.
39. Мишина, Е.С. Изучение факторов динамического структурирования коллагеновых волокон в эксперименте / Е.С. Мишина, М.А. Затолокина, С.Ю. Сергеева // Морфология. – 2019. – Т. 155. – № 2. – С. 199.
40. Моделирование как метод оценки специфических морфофункциональных паттернов при регенерации / С.О. Фетисов, Н.Т. Алексеева, Д.Б. Никитюк [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4. – № 4. – С. 49–55.
41. Морозова, И.Г. Сравнительные аспекты клинических проявлений различных видов рубцов кожи / И.Г. Морозова, Т.В. Святенко // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2008. – № 3–4 (11).
42. 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.
43. Нагорный, Я.П. Алгоритм хирургического лечения рубцовоизмененной кожи лица / Я.П. Нагорный // Український стоматологічний альманах. – 2012. – № 1. – С. 55–59.

44. Овчинников, И.А. Хирургическая реабилитация детей с приобретенными дефектами и деформациями нижней челюсти: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 – Стоматология / Овчинников Игорь Александрович; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии МЗ РФ. – Москва, 2005. – 130 с.
45. Озерская, О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция / О.С. Озерская. – Санкт-Петербург: «Искусство России», 2007. – 224 с. – Текст: непосредственный.
46. Опыт лечения детей с постожоговой рубцовой контрактурой шеи / В.В. Перловская, В.Н. Зеленин, И.Б. Ли, Л.В. Архангелова // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2017. – Т. 2. – № 1 (113). – С. 39–43.
47. 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.
48. Патент на изобретение RU 2694009 С1, Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G01N 21/64. Способ прогнозирования формирования патологического рубца при заживлении операционной раны: N 2018132394, заявл. 11.09.2018, опубл. 08.07.2019, Бюл. № 19 / Андреева В.В., Сипкин А.М., Кузьмина Е.Н., Разницына И.А., Куликов Д.А., Рогаткин Д.А., Чурсинова Ю.В.
49. Патент на изобретение RU 2699362 С2, 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: N 2018101481, заявл. 16.01.2018, опубл. 05.09.2019, Бюл. № 25 / Гаврилюк В.Б., Хохлов Н.В., Попов А.Л., Титаева А.А., Куликов А.В., Андрюхина В.В.
50. Патент на изобретение RU 2709519 С1, Российская Федерация, МПК G01N 21/64. Способ прогнозирования формирования келоидного рубца: N 2019127774, заявл. 03.09.2019, опубл. 18.12.2019, Бюл. № 35 / 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.

51. Патент на изобретение RU 2722050 С1, Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61К 35/16, А61К 43/00. Способ коррекции дефекта мягких тканей: N 2019127775, заявл. 03.09.2019, опубл. 26.05.2020, Бюл. № 15 / Андреева В.В., Бирлова Э.Е., Сипкин А.М.

52. Патент на изобретение RU 2712183 С1, 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: N 2019130681, заявл. 30.09.2019, опубл. 24.01.2020, Бюл. № 3 / Андреева В.В., Хохлов Н.В., Бирлова Э.Е.

53. Патент на изобретение RU 2744669 С1, 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: N 2020125733, заявл. 03.08.2020, опубл. 12.03.2021, Бюл. № 8 / Андреева В.В., Бирлова Э.Е., Сипкин А.М.

54. 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.

55. Пластика лоскутами на временной питающей ножке в лечении больных с травмами и рубцовыми деформациями / А.В. Поляков, С.Б. Богданов, Ю.П. Савченко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24. – № 5. – С. 63–68.

56. Пластические операции на лице и шее после ожогов / В.И. Шаробаро, В.Ю. Мороз, А.А. Юденич [и др.] // Клиническая практика. – 2013. – № 4 (16). – С. 17–21.

57. Резникова, А.Е. Клинико-морфологические особенности, лечение и профилактика рубцов лица и шеи у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 –

Стоматология / Резникова Анна Евгеньевна; ЦНИИС МЗ РФ. – Москва, 1999. – 189 с.

58. Реконструктивная ринопластика в онкологии / Ю.С. Васильев, С.В. Яйцев, А.С. Аладин, Е.В. Кутубулатова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2010. – № 24 (200). – С. 44–47.

59. Реконструктивно-пластические операции при лечении больных с дефектами покровных тканей / В.М. Шаповалов, Н.Г. Губочкин, В.М. Гайдуков [и др.] // Гений ортопедии. – 2014. – № 4. – С. 58–62.

60. Сарыгин, П.В. Принципы профилактики и консервативного лечения последствий ожоговой травмы / П.В. Сарыгин // Комбустиология. – 2002. – № 10.

61. Санковец, Д.Н. Близкая к инфракрасной спектроскопия (nirs) - новая краска в палитре неонатолога / Д.Н. Санковец, Т.В. Гнедько, О.Я. Свирская // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1 (15). – С. 58–71.

62. Современные аспекты хирургического лечения и профилактики послеожоговых рубцовых контрактур шеи / А.В. Поляков, С.Б. Богданов, Ю.П. Савченко, В.А. Аладьина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24. – № 3. – С. 83–88.

63. Течиева, С.Г. Комбинированное применение фореа экстракта плаценты и лазерных технологий в коррекции атрофических рубцов: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия / Течиева Светлана Германовна; ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. – Москва, 2016. – 156 с.

64. Ускорение регенерации шинированной полнослойной раны кожи мыши с использованием фиброин-желатинового композита / А.Ю. Архипова, Д.А. Куликов, А.М. Мойсенович, В.В. Андрюхина, Ю.В. Чурсинова, Ю.Н. Фильюшкин, 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.

65. Фисталь, Н.Н. Профилактика и лечение послеожоговых рубцов / Н.Н. Фисталь // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13. – № 1 (41). – С. 224.
66. Фитцпатрик, Джеймс Е. Секреты дерматологии : Учеб. пособие для студентов мед. вузов, врачей-интернов и слушателей системы доп. образования / Джеймс Е. Фитцпатрик, Джон Л. Элинг; Пер. с англ. В.Б. Кузнецова, А.В. Самцова; Под ред. А.В. Самцова. – Москва: Издательство БИНОМ, 1999. – 511 с. – ISBN 5-7989-0088-6. – Текст: непосредственный.
67. Хитров, Ф.М. Атлас пластической хирургии лица и шеи / Ф.М. Хитров. – Москва: Медицина, 1984. – 208 с. – Текст: непосредственный.
68. Шаблий, Р.А. Фотофорез 5-фторурацила в восстановительной коррекции гипертрофических рубцовых деформаций: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия / Шаблий Раиса Александровна; ФГУ Федеральный медицинский биофизический центр. – Москва, 2012. – 111 с.
69. Шиманская, И.Г. Методы коррекции рубцовых изменений кожи у пациентов на фоне угревой болезни / И.Г. Шиманская, А.В. Волотовская // Медицинские новости. – 2015. – № 9. – С. 38–40.
70. 5-Fluorouracil treatment of problematic scars / M.J. Haurani, K. Foreman, J.J. Yang, A. Siddiqui // *Plast Reconstr Surg.* – 2009. – № 123 (1). – P. 139–148.
71. A comparison of the combined effect of cryotherapy and corticosteroid injections versus corticosteroids and cryotherapy alone on keloids: a controlled study / G. Yosipovitch, M. Widijanti Sugeng, A. Goon [et al.] // *J Dermatolog Treat.* – 2001. – № 12 (2). – P. 87–90.
72. A new quantitative scale for clinical scar assessment / E. Beausang, H. Floyd, K.W. Dunn [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 1998. – № 102 (6). – P. 1954–1961.
73. A polarized multispectral imaging system for quantitative assessment of hypertrophic scars / P. Ghassemi, T.E. Travis, L.T. Moffatt [et al.] // *Biomed Opt Express.* – 2014. – № 5 (10). – P. 3337–3354.

74. A randomized, controlled trial to determine the efficacy of paper tape in preventing hypertrophic scar formation in surgical incisions that traverse Langer's skin tension lines / J.A. Atkinson, K.T. McKenna, A.G. Barnett [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2005. – № 116 (6). – P. 1648–1656; discussion 1657–1658.
75. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology / F. Scholkmann, S. Kleiser, A.J. Metz [et al.] // *Neuroimage.* – 2014. – № 85 (Pt 1). – P. 6–27.
76. Ablative fractional CO2 laser for burn scar reconstruction: An extensive subjective and objective short-term outcome analysis of a prospective treatment cohort / A.C. Issler-Fisher, O.M. Fisher, A.O. Smialkowski [et al.] // *Burns.* – 2017. – № 43 (3). – P. 573–582.
77. Adherence to pressure garment therapy in adult burn patients / S. Ripper, B. Renneberg, C. Landmann [et al.] // *Burns.* – 2009. – № 35 (5). – P. 657–664.
78. Adigun, I.A. The Naso-labial and lateral forehead flaps as a single stage: A case report and review of literature / I.A. Adigun, A.O. Oladele, J.K. Olabanji // *Indian J Plast Surg.* – 2008. – № 41 (2). – P. 171–174.
79. Adipose-derived stem cells seeded on acellular dermal matrix grafts enhance wound healing in a murine model of a full-thickness defect / S.P. Huang, C.C. Hsu, S.C. Chang [et al.] // *Ann Plast Surg.* – 2012. – № 69 (6). – P. 656–662.
80. Advances in the treatment of traumatic scars with laser, intense pulsed light, radiofrequency, and ultrasound / X. Fu, J. Dong, S. Wang [et al.] // *Burns Trauma.* – 2019. – № 7. – P. 1.
81. Aesthetic reconstruction of large scalp defects by sequential tissue expansion without interval / A. Gürlek, N. Alaybeyoğlu, C.Y. Demir [et al.] // *Aesthetic Plast Surg.* – 2004. – № 28 (4). – P. 245–250.
82. Alser, O.H. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review / O.H. Alser, I. Goutos // *Scars Burn Heal.* – 2018. – № 4. – P. 2059513118808773.
83. An open, randomized, controlled, comparative study of the combined effect of intralesional triamcinolone acetonide and onion extract gel and intralesional

- triamcinolone acetonide alone in the treatment of hypertrophic scars and keloids / E. Koc, E. Arca, B. Surucu, Z. Kurumlu // *Dermatol Surg.* – 2008. – № 34 (11). – P. 1507–1514.
84. Analysis of surgical treatments for earlobe keloids: analysis of 174 lesions in 145 patients / R. Ogawa, C. Huang, S. Akaishi [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2013. – № 132 (5). – P. 818e–825e.
85. Appleton, I. Apoptosis, necrosis, and proliferation: possible implications in the etiology of keloids / I. Appleton, N.J. Brown, D.A. Willoughby // *Am J Pathol.* – 1996. – № 149 (5). – P. 1441–1447.
86. Application of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) on Wound Healing After Caesarean Section in High-Risk Patients / A. Tehranian, B. Esfehiani-Mehr, R. Pirjani [et al.] // *Iran Red Crescent Med J.* – 2016. – № 18 (7). – P. e34449.
87. *Applied Fluorescence in Chemistry, Biology and Medicine* / W. Rettig, B. Strehmel, S. Schrader, H. Seifert (Eds.). – Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1999. – 581 p. – Текст: непосредственный.
88. Are keloids really “gli-oids”? High-level expression of gli-1 oncogene in keloids / A. Kim, J. DiCarlo, C. Cohen [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2001. – № 45 (5). – P. 707–711.
89. *Arndt, K.A. Scar Revision* / Kenneth A. Arndt, ed. – Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2006. – 138 p. – ISBN: 9781416031314. – Текст: непосредственный.
90. Asilian, A. New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars / A. Asilian, A. Darougheh, F. Shariati // *Dermatol Surg.* – 2006. – № 32 (7). – P. 907–915.
91. Assessment of a scoring system for Basal Cell Carcinoma with multi-beam optical coherence tomography / C. Wahrlich, S.A. Alawi, S. Batz [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – № 29 (8). – P. 1562–1569.
92. Assessment of optical coherence tomography imaging in the diagnosis of non-melanoma skin cancer and benign lesions versus normal skin: observer-blinded evaluation by dermatologists and pathologists / M. Mogensen, T.M. Joergensen, B.M. Nürnberg [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2009. – № 35 (6). – P. 965–972.

93. Atiyeh, B.S. Keloid or hypertrophic scar: the controversy: review of the literature / B.S. Atiyeh, M. Costagliola, S.N. Hayek // *Ann Plast Surg.* – 2005. – № 54 (6). – P. 676–680.
94. Atiyeh, B.S. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods / B.S. Atiyeh // *Aesthetic Plast Surg.* – 2007. – № 31 (5). – P. 468–492; discussion 493–494.
95. Autologous fat graft in scar treatment / M. Klinger, F. Caviggioli, F.M. Klinger [et al.] // *J Craniofac Surg.* – 2013. – № 24 (5). – P. 1610–1615.
96. Autologous fat grafting to the reconstructed breast: the management of acquired contour deformities / S.K. Kanchwala, B.S. Glatt, E.F. Conant, L.P. Bucky // *Plast Reconstr Surg.* – 2009. – № 124 (2). – P. 409–418.
97. Autologous platelet-rich plasma as an adipocyte in vivo delivery system: case report / B. Azzena, F. Mazzoleni, G. Abatangelo [et al.] // *Aesthetic Plast Surg.* – 2008. – № 32 (1). – P. 155–158; discussion 159–161.
98. Babovic, S. Complete breast reconstruction with autologous fat graft - a case report / S. Babovic // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2010. – № 63 (7). – P. e561–563.
99. Berman, B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment / B. Berman, A. Maderal, B. Raphael // *Dermatol Surg.* – 2017. – № 43 (Suppl 1). – P. S3–S18.
100. Berman, B. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections / B. Berman, F. Flores // *J Am Acad Dermatol.* – 1997. – № 37 (5 Pt 1). – P. 755–757.
101. Berman, B. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alfa-2b results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production in vitro / B. Berman, M.R. Duncan // *J Am Acad Dermatol.* – 1989. – № 21 (4 Pt 1). – P. 694–702.
102. Bhan, A. Long noncoding RNAs: emerging stars in gene regulation, epigenetics and human disease / A. Bhan, S.S. Mandal // *ChemMedChem.* – 2014. – № 9 (9). – P. 1932–1956.

103. Bijlard, E. Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: a systematic review / E. Bijlard, S. Steltenpool, F.B. Niessen // *Acta Derm Venereol.* – 2015. – № 95 (7). – P. 778–782.
104. Biryukov, M.L. The scars caused by burns, their structure, varieties and complications / M.L. Biryukov, T.N. Belyakova, G.I. Dmitriev // *Acta Chir Plast.* – 1979. – № 21 (2). – P. 86–95.
105. Bloom, D. Heredity of keloids; review of the literature and report of a family with multiple keloids in five generations / D. Bloom // *N Y State J Med.* – 1956. – № 56 (4). – P. 511–519.
106. Botulinum toxin A for the treatment of keloids / G.G. Gauglitz, D. Bureik, Y. Dombrowski [et al.] // *Skin Pharmacol Physiol.* – 2012. – № 25 (6). – P. 313–318.
107. Boyadjiev, C. Histomorphologic changes in keloids treated with Kenacort / C. Boyadjiev, E. Popchristova, J. Mazgalova // *J Trauma.* – 1995. – № 38 (2). – P. 299–302.
108. Brain mitochondrial oxidative metabolism during and after cerebral hypoxia–ischemia studied by simultaneous phosphorus magnetic-resonance and broadband near-infrared spectroscopy / A. Bainbridge, I. Tachtsidis, S.D. Faulkner [et al.] // *Neuroimage.* – 2014. – № 102 (Pt 1). – P. 173–183.
109. Burd, A. Hypertrophic response and keloid diathesis: two very different forms of scar / A. Burd, L. Huang // *Plast Reconstr Surg.* – 2005. – № 116 (7). – P. 150e–157e.
110. Burn Scar Biomechanics after Pressure Garment Therapy / J.Y. Kim, J.J. Willard, D.M. Supp [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2015. – № 136 (3). – P. 572–581.
111. Burn scar lipofilling: immunohistochemical and clinical outcomes / A. Bruno, G. Delli Santi, L. Fasciani [et al.] // *J Craniofac Surg.* – 2013. – № 24 (5). – P. 1806–1814.
112. Cerebral oximetry in preterm infants: an agenda for research with a clear clinical goal / G. Greisen, B. Andresen, A.M. Plomgaard, S. Hyttel-Sørensen // *Neurophotonics.* – 2016. – № 3 (3). – P. 031407.
113. Chadwick, S. Abnormal pigmentation within cutaneous scars: A complication of wound healing / S. Chadwick, R. Heath, M. Shah // *Indian J Plast Surg.* – 2012. – № 45 (2). – P. 403–411.

114. Characterization of In Vitro Reconstructed Human Normotrophic, Hypertrophic, and Keloid Scar Models / G.C. Limandjaja, L.J. van den Broek, M. Breetveld [et al.] // *Tissue Eng Part C Methods*. – 2018. – № 24 (4). – P. 242–253.
115. Characteristics of occurrence for Han Chinese familial keloids / Y. Chen, J.H. Gao, X.J. Liu [et al.] // *Burns*. – 2006. – № 32 (8). – P. 1052–1059.
116. Chen, M.A. Scar management: prevention and treatment strategies / M.A. Chen, T.M. Davidson // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2005. – № 13 (4). – P. 242–247.
117. Chinese expert consensus on clinical prevention and treatment of scar / K. Lv, Z. Xia; Chinese consensus panel on the prevention and treatment of scars // *Burns Trauma*. – 2018. – № 6. – P. 27.
118. Clinical genetics of familial keloids / A.G. Marneros, J.E. Norris, B.R. Olsen, E. Reichenberger // *Arch Dermatol*. – 2001. – № 137 (11). – P. 1429–1434.
119. Coleman, S.R. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations / S.R. Coleman // *Aesthetic Plast Surg*. – 1995. – № 19 (5). – P. 421–425.
120. Combined surgical excision and radiation therapy for keloid treatment / S. Akita, K. Akino, A. Yakabe [et al.] // *J Craniofac Surg*. – 2007. – № 18 (5). – P. 1164–1169.
121. Comparison of efficacy and safety of intralesional triamcinolone and combination of triamcinolone with 5-fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars: Randomised control trial / F.A. Khalid, M.Y. Mehrose, M. Saleem [et al.] // *Burns*. – 2019. – № 45 (1). – P. 69–75.
122. Comparison of the effectiveness of pulsed dye laser vs pulsed dye laser combined with ultrapulse fractional CO2 laser in the treatment of immature red hypertrophic scars / H.W. Ouyang, G.F. Li, Y. Lei [et al.] // *J Cosmet Dermatol*. – 2018. – № 17 (1). – P. 54–60.
123. 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.

124. 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. Gavrilyuk, V.K. Ivanov // *Nanosystems: physics, chemistry, mathematics*. – 2021. – № 12 (3). – P. 329–335.
125. Compression therapy affects collagen type balance in hypertrophic scar / S. Tejiram, J. Zhang, T.E. Travis [et al.] // *J Surg Res*. – 2016. – № 201 (2). – P. 299–305.
126. Cross-leg flaps: our preferred alternative to free flaps in the treatment of complex traumatic lower extremity wounds / L. Lu, A. Liu, L. Zhu [et al.] // *J Am Coll Surg*. – 2013. – № 217 (3). – P. 461–471.
127. Cruz, N.I. Inhibition of human keloid fibroblast growth by isotretinoin and triamcinolone acetonide in vitro / N.I. Cruz, L. Korchin // *Ann Plast Surg*. – 1994. – № 33 (4). – P. 401–405.
128. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing / N.S. Greaves, K.J. Ashcroft, M. Baguneid, A. Bayat // *J Dermatol Sci*. – 2013. – № 72 (3). – P. 206–217.
129. Darougheh, A. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars / A. Darougheh, A. Asilian, F. Shariati // *Clin Exp Dermatol*. – 2009. – № 34 (2). – P. 219–223.
130. Deep dermal fibroblast profibrotic characteristics are enhanced by bone marrow-derived mesenchymal stem cells / J. Ding, Z. Ma, H.A. Shankowsky [et al.] // *Wound Repair Regen*. – 2013. – № 21 (3). – P. 448–455.
131. Detection of rupture-prone atherosclerotic plaques by time-resolved laser induced fluorescence spectroscopy / L. Marcu, J.A. Jo, Q. Fang [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – № 204 (1). – P. 156–164.
132. Development and validation of a novel scar evaluation scale / A.J. Singer, B. Arora, A. Dagum [et al.] // *Plast Reconstr Surg*. – 2007. – № 120 (7). – P. 1892–1897.
133. Development, validation and testing of a human tissue engineered hypertrophic scar model / L.J. van den Broek, F.B. Niessen, R.J. Scheper, S. Gibbs // *ALTEX*. – 2012. – № 29 (4). – P. 389–402.

134. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in actinic keratosis and basal cell carcinoma / J. Olsen, L. Themstrup, N. De Carvalho [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2016. – №16. – P. 44–49.
135. Dose Effect in Adjuvant Radiation Therapy for the Treatment of Resected Keloids / P. Renz, S. Hasan, S. Gresswell [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2018. – № 102 (1). – P. 149–154.
136. Ear lobe keloids, surgical excision followed by radiation therapy: a 10-year experience / M.R. Chaudhry, S. Akhtar, F. Duvalsaint [et al.] // *Ear Nose Throat J.* – 1994. – № 73 (10). – P. 779–781.
137. Ear-lobe keloids: treatment by a protocol of surgical excision and immediate postoperative adjuvant radiotherapy / R. Ragoowansi, P.G. Cornes, J.P. Glees [et al.] // *Br J Plast Surg.* – 2001. – № 54 (6). – P. 504–508.
138. Early biomarkers of brain injury and cerebral hypo- and hyperoxia in the SafeBoosC II trial / A.M. Plomgaard, T. Alderliesten, T. Austin [et al.] // *PLOS ONE.* – 2017. – № 12 (3). – P. e0173440.
139. Early cessation of pressure garment therapy results in scar contraction and thickening / D.M. DeBruler, J.C. Zbinden, M.E. Baumann [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – № 13 (6). – P. e0197558.
140. Edriss, A.S. Therapy of keloid and hypertrophic scars: a review / A.S. Edriss, V. Smrcka // *Eur J Plast Surg.* – 2011. – № 34 (6). – P. 425–436.
141. Effect of enoxaparin and onion extract on human skin fibroblast cell line - therapeutic implications for the treatment of keloids / M. Piķuła, M.E. Źebrowska, L. Pobłocka-Olech [et al.] // *Pharm Biol.* – 2014. – № 52 (2). – P. 262–267.
142. Effective delivery of stem cells using an extracellular matrix patch results in increased cell survival and proliferation and reduced scarring in skin wound healing / M.T. Lam, A. Nauta, N.P. Meyer [et al.] // *Tissue Eng Part A.* – 2013. – № 19 (5–6). – P. 738–747.
143. Effects of centrifugation on cell composition and viability of aspirated adipose tissue processed for transplantation / A. Condé-Green, L.S. Baptista, N.F. de Amorin [et al.] // *Aesthet Surg J.* – 2010. – № 30 (2). – P. 249–255.

144. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis / Y. Ren, X. Zhou, Z. Wei [et al.] // *Int Wound J.* – 2017. – № 14 (3). – P. 480–487.
145. Efficacy of Combined Intense Pulsed Light (IPL) With Fractional CO₂-Laser Ablation in the Treatment of Large Hypertrophic Scars: A Prospective, Randomized Control Trial / A.A. Daoud, C. Gianatasio, A. Rudnick [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2019. – № 51 (8). – P. 678–685.
146. Enhamre, A. Treatment of keloids with excision and postoperative X-ray irradiation / A. Enhamre, H. Hammar // *Dermatologica.* – 1983. – № 167 (2). – P. 90–93.
147. España, A. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures / A. España, T. Solano, E. Quintanilla // *Dermatol Surg.* – 2001. – № 27 (1). – P. 23–27.
148. Evaluation of Optical Coherence Tomography as a Means of Identifying Earlier Stage Basal Cell Carcinomas while Reducing the Use of Diagnostic Biopsy / O. Markowitz, M. Schwartz, E. Feldman [et al.] // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2015. – № 8 (10). – P. 14–20.
149. Fat Graft, Laser CO₂ and Platelet-Rich-Plasma Synergy in Scars Treatment / A.C. Nita, O.A. Orzan, M. Filipescu, D. Jianu // *J Med Life.* – 2013. – № 6 (4). – P. 430–433.
150. Fat Grafting and Adipose-Derived Regenerative Cells in Burn Wound Healing and Scarring: A Systematic Review of the Literature / A. Condé-Green, A.A. Marano, E.S. Lee [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2016. – № 137 (1). – P. 302–312.
151. Fat grafting's past, present, and future: why adipose tissue is emerging as a critical link to the advancement of regenerative medicine / V.M. Hsu, C.A. Stransky, L.P. Bucky, I. Percec // *Aesthet Surg J.* – 2012. – № 32 (7). – P. 892–899.
152. Fat injection for cases of severe burn outcomes: a new perspective of scar remodeling and reduction / M. Klinger, M. Marazzi, D. Vigo, M. Torre // *Aesthetic Plast Surg.* – 2008. – № 32 (3). – P. 465–469.

153. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years / E. Delay, S. Garson, G. Tousson, R. Sinna // *Aesthet Surg J.* – 2009. – № 29 (5). – P. 360–376.
154. Finlay, A.Y. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use / A.Y. Finlay, G.K. Khan // *Clin Exp Dermatol.* – 1994. – № 19 (3). – P. 210–216.
155. Fischer, H. Nasal reconstruction: a challenge for plastic surgery / H. Fischer, W. Gubisch // *Dtsch Arztebl Int.* – 2008. – № 105 (43). – P. 741–746.
156. Fluorescence Guided Brain Tumor Surgery: Case Report / S. Manrique-Guzman, L. Castillo-Rueda, S. Wolfsberger [et al.] // *International Journal of Neurology Research.* – 2015. – № 1 (2). – P. 88–92.
157. From genetics to epigenetics: new insights into keloid scarring / Y. He, Z. Deng, M. Alghamdi [et al.] // *Cell Prolif.* – 2017. – № 50 (2). – P. e12326.
158. Gambichler, T. Optical coherence tomography in dermatology: technical and clinical aspects / T. Gambichler, V. Jaedicke, S. Terras // *Arch Dermatol Res.* – 2011. – № 303 (7). – P. 457–473.
159. Gender-related differences in body dysmorphic disorder (dysmorphophobia) / G. Perugi, H.S. Akiskal, D. Giannotti [et al.] // *J Nerv Ment Dis.* – 1997. – № 185 (9). – P. 578–582.
160. Glasgold, R.A. Facial fat grafting: the new paradigm / R.A. Glasgold, S.M. Lam, M.J. Glasgold // *Arch Facial Plast Surg.* – 2008. – № 10 (6). – P. 417–418.
161. Goutos, I. Brachytherapy in the adjuvant management of keloid scars: literature review / I. Goutos, R. Ogawa // *Scars Burn Heal.* – 2017. – № 3. – P. 2059513117735483.
162. Har-Shai, Y. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids / Y. Har-Shai, M. Amar, E. Sabo // *Plast Reconstr Surg.* – 2003. – № 111 (6). – P. 1841–1852.
163. Har-Shai, Y. Intralesional Cryotherapy for the Treatment of Keloid Scars: A Prospective Study / Y. Har-Shai, C.C. Zouboulis // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2015. – № 136 (3). – P. 397e.

164. High-dose-rate brachytherapy for the treatment of recalcitrant keloids: a unique, effective treatment protocol / M.C.E. van Leeuwen, S.C. Stokmans, A.J. Bulstra [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2014. – № 135 (3). – P. 527–534.
165. Huang, C. Mechanochemical studies of enzymatic degradation of insoluble collagen fibers / C. Huang, I.V. Yannas // *J Biomed Mater Res.* – 1977. – № 11 (1). – P. 137–154.
166. Human mesenchymal stem cells favour healing of the cutaneous radiation syndrome in a xenogenic transplant model / S. François, M. Mouiseddine, N. Mathieu [et al.] // *Ann Hematol.* – 2007. – № 86 (1). – P. 1–8.
167. Hypertrophic and keloidal scars: an approach to polytherapy / F. Boutli-Kasapidou, A. Tsakiri, E. Anagnostou, O. Mourellou // *Int J Dermatol.* – 2005. – № 44 (4). – P. 324–327.
168. Hypertrophic burn scars: analysis of variables / E.A. Deitch, T.M. Wheelahan, M.P. Rose [et al.] // *J Trauma.* – 1983. – № 23 (10). – P. 895–898.
169. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies / G.G. Gauglitz, H.C. Korting, T. Pavicic [et al.] // *Mol Med.* – 2011. – № 17 (1–2). – P. 113–125.
170. Hypertrophic scars and keloids – a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management / D. Wolfram, A. Tzankov, P. Pülzl, H. Piza-Katzer // *Dermatol Surg.* – 2009. – № 35 (2). – P. 171–181.
171. ICG angiography predicts burn scarring within 48 h of injury in a porcine vertical progression burn model / M.S. Fourman, P. McKenna, B.T. Phillips [et al.] // *Burns.* – 2015. – № 41 (5). – P. 1043–1048.
172. Idriss, N. Scar assessment scales: a dermatologic overview / N. Idriss, H.I. Maibach // *Skin Res Technol.* – 2009. – № 15 (1). – P. 1–5.
173. Improving cutaneous scar formation by controlling the mechanical environment: large animal and phase I studies / G.C. Gurtner, R.H. Dauskardt, V.W. Wong [et al.] // *Ann Surg.* – 2011. – № 254 (2). – P. 217–225.

174. Improved Scar Outcomes with Increased Daily Duration of Pressure Garment Therapy / D.M. DeBruler, M.E. Baumann, J.C. Zbinden [et al.] // *Adv Wound Care (New Rochelle)*. – 2020. – № 9 (8). – P. 453–461.
175. Improvement of skin quality after fat grafting: clinical observation and an animal study / A. Mojallal, C. Lequeux, C. Shipkov [et al.] // *Plast Reconstr Surg*. – 2009. – № 124 (3). – P. 765–774.
176. Interpretation of Cerebral Oxygenation Changes in the Preterm Infant / A.A. Garvey, E.M.W. Kooi, A. Smith, E.M. Dempsey // *Children (Basel)*. – 2018. – № 5 (7). – P. 94.
177. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids: an open clinical and histopathologic study / G. Kontochristopoulos, C. Stefanaki, A. Panagiotopoulos [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2005. – № 52 (3 Pt 1). – P. 474–479.
178. Intralesional cryosurgery enhances the involution of recalcitrant auricular keloids: a new clinical approach supported by experimental studies / Y. Har-Shai, E. Sabo, E. Rohde [et al.] // *Wound Repair Regen*. – 2006. – № 14 (1). – P. 18–27.
179. Intralesional Cryotherapy for the Treatment of Keloid Scars: Evaluating Effectiveness / M.C. van Leeuwen, A.E. Bulstra, J.C. Ket [et al.] // *Plast Reconstr Surg Glob Open*. – 2015. – № 3 (6). – P. e437.
180. Intralesional cryotherapy versus excision with corticosteroids or brachytherapy for keloid treatment: Randomized controlled trials / E. Bijlard, R. Timman, G.M. Verduijn [et al.] // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. – 2018. – № 71 (6). – P. 149–150.
181. Intralesional excision with topical intralesional cryotherapy improves the treatment of keloid scarring in a paediatric patient / D. Reissis, T. Tickunas, R.A. Agha, A. Greig // *Ann R Coll Surg Engl*. – 2017. – № 99 (8). – P. e233–e335.
182. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- α targeting: first in-human results / G.M. van Dam, G. Themelis, L.M. Crane [et al.] // *Nat. Med*. – 2011. – № 17 (10). – P. 1315–1319.
183. Ionizing irradiation inhibits keloid fibroblast cell proliferation and induces premature cellular senescence / J. Ji, Y. Tian, Y.Q. Zhu [et al.] // *J Dermatol*. – 2015. – № 42 (1). – P. 56–63.

184. Issler-Fisher, A.C. Laser Modulation of Hypertrophic Scars: Technique and Practice / A.C. Issler-Fisher, J.S. Waibel, M.B. Donelan // *Clin Plast Surg.* – 2017. – № 44 (4). – P. 757–766.
185. Jaros, E. [Treatment of keloids and hypertrophic scars with cryotherapy] / E. Jaros, J. Příborský, L. Klein // *Acta Medica (Hradec Kralove) Suppl.* – 1999. – № 42 (2). – P. 61–63.
186. Kaushik, S.B. Nonablative Fractional Laser Resurfacing in Skin of Color: Evidence-based Review / S.B. Kaushik, A.F. Alexis // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2017. – № 10 (6). – P. 51– 67.
187. Keloid histopathology after intralesional cryosurgery treatment / Y. Har-Shai, I. Mettanes, Y. Zilberstein [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – № 25 (9). – P. 1027–1036.
188. Keloid negatively affects body image / T.H.C. Motoki, F.C. Isoldi, M.J.A. Brito [et al.] // *Burns.* – 2019. – № 45 (3). – P. 610–614.
189. Keloid treatment: what about adjuvant radiotherapy / I.G. Petrou, K. Jugun, E.M. Rüegg // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2019. – № 12. – P. 295–301.
190. Keloids: Current and emerging therapies / N. Ojeh, A. Bharatha, U. Gaur, A.L. Forde // *Scars Burn Heal.* – 2020. – № 6. – P. 2059513120940499.
191. Keloids: current concepts of pathogenesis (review) / G.M. Bran, U.R. Goessler, K. Hormann [et al.] // *Int J Mol Med.* – 2009. – № 24 (3). – P. 283–293.
192. Keloids and Hypertrophic Scars Can Now Be Cured Completely: Recent Progress in Our Understanding of the Pathogenesis of Keloids and Hypertrophic Scars and the Most Promising Current Therapeutic Strategy / R. Ogawa, S. Akaishi, S. Kuribayashi, T. Miyashita // *J Nippon Med Sch.* – 2016. – № 83 (2). – P. 46–53.
193. Kischer, C.W. Comparative ultrastructure of hypertrophic scars and keloids / C.W. Kischer // *Scan Electron Microsc.* – 1984. – Pt 1. – P. 423–431.
194. Knapp, T.R. Pathologic scar formation. Morphologic and biochemical correlates / T.R. Knapp, R.J. Daniels, E.N. Kaplan // *Am J Pathol.* – 1977. – № 86 (1). – P. 47–70.

195. Kuo, Y.R. Flashlamp pulsed-dye laser suppressed TGF-beta1 expression and proliferation in cultured keloid fibroblasts is mediated by MAPK pathway / Y.R. Kuo, W.S. Wu, F.S. Wang // *Lasers Surg Med.* – 2007. – № 39 (4). – P. 358–364.
196. Lakowicz, J.R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy* / Joseph R. Lakowicz. – 3rd Edition. – Springer, Berlin, 2006. – 954 p. – ISBN: 0-387-31278-1. – Текст: непосредственный.
197. Large-breast reconstruction using fat graft only after prosthetic reconstruction failure / P. Panettiere, D. Accorsi, L. Marchetti // *Aesthetic Plast Surg.* – 2011. – № 35 (5). – P. 703–708.
198. Laser Doppler imaging of burn scars: a comparison of wavelength and scanning methods / R. Bray, K. Forrester, C. Leonard [et al.] // *Burns.* – 2003. – № 29 (3). – P. 199–206.
199. 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.
200. Laser resurfacing and remodeling of hypertrophic burn scars: the results of a large, prospective, before-after cohort study, with long-term follow-up / C.S. Hultman, J.S. Friedstat, R.E. Edkins [et al.] // *Ann Surg.* – 2014. – № 260 (3). – P. 519–529; discussion 529-532.
201. Laser treatment of traumatic scars with an emphasis on ablative fractional laser resurfacing: consensus report / R.R. Anderson, M.B. Donelan, C. Hivnor [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2014. – № 150 (2). – P. 187–193.
202. Lee, J.H. Effects of interferon-alpha2b on keloid treatment with triamcinolone acetonide intralesional injection / J.H. Lee, S.E. Kim, A.Y. Lee // *Int J Dermatol.* – 2008. – № 47 (2). – P. 183–186.
203. Lee, S.Y. Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: treatment outcome and factors associated with occurrence and recurrence / S.Y. Lee, J. Park // *Ann Dermatol.* – 2015. – № 27 (1). – P. 53–58.

204. Lee Peng, G. Management of Surgical Scars / G. Lee Peng, J.L. Kerolus // *Facial Plast Surg Clin North Am.* – 2019. – № 27 (4). – P. 513–517.
205. Li-Tsang, C.W. A randomized clinical trial to study the effect of silicone gel dressing and pressure therapy on posttraumatic hypertrophic scars / C.W. Li-Tsang, Y.P. Zheng, J.C. Lau // *J Burn Care Res.* – 2010. – № 31 (3). – P. 448–457.
206. Lo, C.L. Environmental alterations of epigenetics prior to the birth / C.L. Lo, F.C. Zhou // *Int Rev Neurobiol.* – 2014. – № 115. – P. 1–49.
207. Macintyre, L. Pressure garments for use in the treatment of hypertrophic scars--a review of the problems associated with their use / L. Macintyre, M. Baird // *Burns.* – 2006. – № 32 (1). – P. 10–15.
208. Mechanical characterisation of human postburn hypertrophic skin during pressure therapy / J.A. Clark, J.C. Cheng, K.S. Leung, P.C. Leung // *Journal of Biomechanics.* – 1987. – № 20 (4). – P. 397–406.
209. Mechanical compression upregulates MMP9 through SMAD3 but not SMAD2 modulation in hypertrophic scar fibroblasts / D. Huang, Y. Liu, Y. Huang [et al.] // *Connective Tissue Research.* – 2014. – № 55 (5–6). – P. 391–396.
210. Mechanical offloading of incisional wounds is associated with transcriptional downregulation of inflammatory pathways in a large animal model / M. Januszyk, V.W. Wong, K.A. Bhatt [et al.] // *Organogenesis.* – 2014. – № 10 (2). – P. 186–193.
211. Mechanical pressure-induced phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase in epithelial cells via Src and protein kinase C / M. Hofmann, J. Zaper, A. Bernd [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2004. – № 316 (3). – P. 673–679.
212. Menick, F.J. A 10-year experience in nasal reconstruction with the three-stage forehead flap / F.J. Menick // *Plast Reconstr Surg.* – 2002. – № 109 (6). – P. 1839–1855; discussion 1856-1861.
213. Menter, A. *Surgery of the Skin: Procedural Dermatology*, edited by June K. Robinson, MD, C. William Hanke, MD, Roberta D. Sengelmann, MD, and Daniel M. Siegel, MD, MS / A. Menter // *Proc (Bayl Univ Med Cent).* – 2006. – № 19 (2). – P. 162–163.

214. Multipotent mesenchymal stem cell grafting to treat cutaneous radiation syndrome: development of a new minipig model / D. Agay, H. Scherthan, F. Forcheron [et al.] // *Exp Hematol.* – 2010. – № 38 (10). – P. 945–956.
215. Mustoe, T.A. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management / T.A. Mustoe // *Aesthetic Plast Surg.* – 2008. – № 32 (1). – P. 82–92.
216. Mustoe, T.A. The role of the epidermis and the mechanism of action of occlusive dressings in scarring / T.A. Mustoe, A. Gurjala // *Wound Repair Regen.* – 2011. – № 19 Suppl 1 (0 1). – P. s16–21.
217. NAD(P)H and collagen as in vivo quantitative fluorescent biomarkers of epithelial precancerous changes / I. Georgakoudi, B.C. Jacobson, M.G. Müller [et al.] // *Cancer Res.* – 2002. – № 62 (3). – P. 682–687.
218. Nakaoka, H. Proliferating activity of dermal fibroblasts in keloids and hypertrophic scars / H. Nakaoka, S. Miyauchi, Y. Miki // *Acta Derm Venereol.* – 1995. – № 75 (2). – P. 102–104.
219. Nanda, S. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids / S. Nanda, B.S.N. Reddy // *Dermatol Surg.* – 2004. – № 30 (1). – P. 54–56; discussion 56–57.
220. Nedelec, B. Rating the resolving hypertrophic scar: comparison of the Vancouver Scar Scale and scar volume / B. Nedelec, H.A. Shankowsky, E.E. Tredget // *J Burn Care Rehabil.* – 2000. – № 21 (3). – P. 205–212.
221. Noninvasive imaging technologies for cutaneous wound assessment: A review / D.W. Paul, P. Ghassemi, J.C. Ramella-Roman [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2015. – № 23 (2). – P. 149–162.
222. O'Brien, L. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars / L. O'Brien, D.J. Jones // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – № 2013 (9). – CD003826.
223. Ogawa, R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis / R. Ogawa // *Int J Mol Sci.* – 2017. – № 18 (3). – P. 606.
224. Olsen, L. A mathematical model for fibro-proliferative wound healing disorders / L. Olsen, J.A. Sherratt, P.K. Maini // *Bull Math Biol.* – 1996. – № 58 (4). – P. 787–808.

225. Omo-Dare, P. Genetic studies on keloid / P. Omo-Dare // J Natl Med Assoc. – 1975. – № 67 (6). – P. 428–432.
226. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review / F.B. Niessen, P.H. Spauwen, J. Schalkwijk, M. Kon // Plast Reconstr Surg. – 1999. – № 104 (5). – P. 1435–1458.
227. Onion extract and quercetin induce matrix metalloproteinase-1 in vitro and in vivo / J.W. Cho, S.Y. Cho, S.R. Lee, K.S. Lee // Int J Mol Med. – 2010. – № 25 (3). – P. 347–352.
228. Onion extract gel versus petrolatum emollient on new surgical scars: prospective double-blinded study / V.Q. Chung, L. Kelley, D. Marra, S.B. Jiang // Dermatol Surg. – 2006. – № 32 (2). – P. 193–197.
229. Optical coherence tomography-current technology and applications in clinical and biomedical research / S. Marschall, B. Sander, M. Mogensen [et al.] // Anal Bioanal Chem. – 2011. – № 400 (9). – P. 2699–2720.
230. Optical techniques for the noninvasive diagnosis of skin cancer / M.A. Calin, S.V. Parasca, R. Savastru [et al.] // J Cancer Res Clin Oncol. – 2013. – № 139 (7) . – P. 1083–1104.
231. Optimizing Radiotherapy for Keloids: A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities / P. Mankowski, J. Kanevsky, J. Tomlinson [et al.] // Ann Plast Surg. – 2017. – № 78 (4). – P. 403–411.
232. Park, T.H. Location of Keloids and Its Treatment Modality May Influence the Keloid Recurrence in Children / T.H. Park, C.H. Chang // J Craniofac Surg. – 2015. – № 26 (4). – P. 1355–1357.
233. Patel, D.V. Contemporary in vivo confocal microscopy of the living human cornea using white light and laser scanning techniques: a major review / D.V. Patel, N.J. McGhee // Clin Experiment Ophthalmol. – 2007. – № 35 (1). – P. 71–88.
234. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling: a regenerative alternative to flap reconstruction? / R.K. Khouri, J.M. Smit, E. Cardoso [et al.] // Plast Reconstr Surg. – 2013. – № 132 (5). – P. 1280–1290.

235. Piccolo, N.S. Fat grafting for treatment of burns, burn scars, and other difficult wounds / N.S. Piccolo, M.S. Piccolo, M.T.S. Piccolo // *Clin Plast Surg.* – 2015. – № 42 (2). – P. 263–283.
236. Platelet-Rich Plasma for the Aesthetic Surgeon / J.P. Sand, V. Nabili, A. Kochhar [et al.] // *Facial Plast Surg.* – 2017. – № 33 (4). – P. 437–443.
237. Polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate structures loaded with adipose stem cells promote skin healing with reduced scarring / A. Zonari, T.M. Martins, A.C. Paula [et al.] // *Acta Biomater.* – 2015. – № 17. – P. 170–181.
238. Possibility of using laser spectroscopy for the intraoperative detection of nonfluorescing brain tumors and the boundaries of brain tumor infiltrates: Technical note / S. Utsuki, H. Oka, S. Sato [et al.] // *J Neurosurgery.* – 2006. – № 104 (4). – P. 618–620.
239. Post-keloidectomy irradiation using high-dose-rate superficial brachytherapy / S. Kuribayashi, T. Miyashita, Y. Ozawa [et al.] // *J Radiat Res.* – 2011. – № 52 (3). – P. 365–368.
240. Postoperative electron beam radiotherapy for keloids: objective findings and patient satisfaction in self-assessment / M. Bischof, R. Krempien, J. Debus, M. Treiber // *Int J Dermatol.* – 2007. – № 46 (9). – P. 971–975.
241. Prabhu, S.D. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis / S.D. Prabhu, N.G. Frangogiannis // *Cir Res.* – 2016. – № 119 (1). – P. 91–112.
242. Pressure therapy for hypertrophic scarring: preliminary communication / J.C. Robertson, B. Hodgson, J.E. Druett, J. Druett // *J R Soc Med.* – 1980. – № 73 (5). – P. 348–354.
243. Pressure therapy in the treatment of post-burn hypertrophic scar--a critical look into its usefulness and fallacies by pressure monitoring / J.C. Cheng, J.H. Evans, K.S. Leung [et al.] // *Burns Incl Therm Inj.* – 1984. – № 10 (3). – P. 154–163.
244. Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy: a randomized, prospective study and review of the literature / A.P. Sclafani, L. Gordon, M. Chadha, T. Romo 3rd // *Dermatol Surg.* – 1996. – № 22 (6). – P. 569–574.

245. Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting / M.H. Gold, T.D. Foster, M.A. Adair [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2001. – № 27 (7). – P. 641–644.
246. Puzey, G. The use of pressure garments on hypertrophic scars / G. Puzey // *J Tissue Viability.* – 2002. – № 12 (1). – P. 11–15.
247. Radiation Therapy in Keloids Treatment: History, Strategy, Effectiveness, and Complication / J. Xu, E. Yang, N.Z. Yu, X. Long [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2017. – № 130 (14). – P. 1715–1721.
248. Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines / M.H. Seegenschmiedt, O. Micke, R. Muecke [et al.] // *Br J Radiol.* – 2015. – № 88 (1051). – P. 20150080.
249. Rating the burn scar / T. Sullivan, J. Smith, J. Kermode [et al.] // *J Burn Care Rehabil.* – 1990. – № 11 (3). – P. 256–260.
250. Reconstruction of the lower extremity using free flaps / M.J. Kang, C.H. Chung, Y.J. Chang, K.H. Kim // *Arch Plast Surg.* – 2013. – № 40 (5). – P. 575–583.
251. Regulation of collagen gene expression in keloids and hypertrophic scars / D.W. Friedman, C.D. Boyd, J.W. Mackenzie [et al.] // *J Surg Res.* – 1993. – № 55 (2). – P. 214–222.
252. Reish, R.G. Scar treatments: preclinical and clinical studies / R.G. Reish, E. Eriksson // *J Am Coll Surg.* – 2008. – № 206 (4). – P. 719–730.
253. Reliability and validity testing of the Patient and Observer Scar Assessment Scale in evaluating linear scars after breast cancer surgery / P.T. Truong, J.C. Lee, B. Soer [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2007. – № 119 (2). – P. 487–494.
254. Response to tissue injury / Z.M. Peled, G.S. Chin, W. Liu [et al.] // *Clin Plast Surg.* – 2000. – № 27 (4). – P. 489–500.
255. Revisiting the Fasciocutaneous Perforator Cross-Leg Flap / T. Reisler, D. Buziashvili, F.C. Liu, R.O. Datiashvili // *Eplasty.* – 2016. – № 16. – P. ic16.
256. Robinson, A.J. Keloid scars and treatment with Botulinum Toxin Type A: the Belfast experience / A.J. Robinson, M.F. Khadim, K. Khan // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2013. – № 66 (3). – P. 439–440.

257. Robles, D.T. Abnormal wound healing: keloids / D.T. Robles, D. Berg // *Clin Dermatol.* – 2007. – № 25 (1). – P. 26–32.
258. Rosenberg, M. *Society and the Adolescent Self-Image* / M. Rosenberg. – Princeton University Press, Princeton, N.J., 1965. – 340 p. – Текст: непосредственный.
259. Rüniger, T.M. Role of cathepsin K in the turnover of the dermal extracellular matrix during scar formation / T.M. Rüniger, M.J. Quintanilla-Dieck, J. Bhawan // *J Invest Dermatol.* – 2007. – № 127 (2). – P. 293–297.
260. Sadeghinia, A. Comparison of the efficacy of intralesional triamcinolone acetonide and 5-fluorouracil tattooing for the treatment of keloids / A. Sadeghinia, S. Sadeghinia // *Dermatol Surg.* – 2012. – № 38 (1). – P. 104–109.
261. Seifert, O. Keloid scarring: bench and bedside / O. Seifert, U. Mrowietz // *Arch Dermatol Res.* – 2009. – № 301 (4). – P. 259–272.
262. Seo, B.F. The Immunomodulatory Effects of Mesenchymal Stem Cells in Prevention or Treatment of Excessive Scars / B.F. Seo, S.N. Jung // *Stem Cells Int.* – 2016. – № 2016. – P. 6937976.
263. Shakirov, B.M. Evaluation of different surgical techniques used for correction of post-burn contracture of foot and ankle / B.M. Shakirov // *Ann Burns Fire Disasters.* – 2010. – № 23 (3). – P. 137–143.
264. Shin, J.Y. Could 5-Fluorouracil or Triamcinolone Be an Effective Treatment Option for Keloid After Surgical Excision? A Meta-Analysis / J.Y. Shin, J.S. Kim // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2016. – № 74 (5). – P. 1055–1060.
265. Shoeib, M.A. Cross-Leg Flap: Its Reliability and Outcome / M.A. Shoeib // *Modern Plastic Surgery.* – 2013. – № 03 (01). – P. 9–14.
266. Slemper, A.E. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management / A.E. Slemper, R.E. Kirschner // *Curr Opin Pediatr.* – 2006. – № 18 (4). – P. 396–402.
267. Sobhy, N. Study of fractional ablative laser in surgical and post traumatic scar / N. Sobhy, A. El-Shafaei, N. Kamal // *Our Dermatol Online.* – 2012. – № 3 (3). – P. 188–195.

268. Spear, S.L. Fat injection to correct contour deformities in the reconstructed breast / S.L. Spear, H.B. Wilson, M.D. Lockwood // *Plast Reconstr Surg.* – 2005. – № 116 (5). – P. 1300–1305.
269. Staging fluorescence laparoscopy for gastric cancer by using 5-aminolevulinic acid / Y. Murayama, D. Ichikawa, N. Koizumi [et al.] // *Anticancer Res.* – 2012. – № 32 (12). – P. 5421–5427.
270. Suppression of transforming growth factor-beta1 expression in keloids after cryosurgery / S.M. Awad, S.A. Ismail, D.S. Sayed [et al.] // *Cryobiology.* – 2017. – № 75. – P. 151–153.
271. Surgical Excision and Adjuvant Brachytherapy vs External Beam Radiation for the Effective Treatment of Keloids: 10-Year Institutional Retrospective Analysis / D. Hoang, R. Reznik, M. Orgel [et al.] // *Aesthet Surg J.* – 2017. – № 37 (2). – P. 212–225.
272. Surgical excision and postoperative radiotherapy for keloids / R. Ogawa, M. Tosa, T. Dohi [et al.] // *Scars Burn Heal.* – 2019. – № 5. – P. 2059513119891113.
273. Surgical Excision with Adjuvant Irradiation for Treatment of Keloid Scars: A Systematic Review / M.C. van Leeuwen, S.C. Stokmans, A.E. Bulstra [et al.] // *Plast Reconstr Surg Glob Open.* – 2015. – № 3 (7). – P. e440.
274. Survey of national and local practice of compression therapy timing for burn patients in the United States / S. Mehta, R. Coffey, L.M. Jones [et al.] // *Burns.* – 2019. – № 45 (5). – P. 1215–1222.
275. Szyf, M. Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics / M. Szyf // *Trends Mol Med.* – 2015. – № 21 (2). – P. 134–144.
276. Tajirian, A.L. Fractional ablative laser skin resurfacing: a review / A.L. Tarijian, D.J. Goldberg // *J Cosmet Laser Ther.* – 2011. – № 13 (6). – P. 262–264.
277. The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity / H. Long, H. Yin, L. Wang [et al.] // *J Autoimmun.* – 2016. – № 74. – P. 118–138.
278. The effect of flashlamp pulsed dye laser on the expression of connective tissue growth factor in keloids / Q. Yang, Y. Ma, R. Zhu [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2012. – № 44 (5). – P. 377–383.

279. The effectiveness of pressure garment therapy for the prevention of abnormal scarring after burn injury: a meta-analysis / A. Anzarut, J. Olson, P. Singh [et al.] // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2009. – № 62 (1). – P. 77–84.
280. The effectiveness of pressure therapy (15-25 mmHg) for hypertrophic burn scars: A systematic review and meta-analysis / J.W. Ai, J.T. Liu, S.D. Pei [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – № 7. – P. 40185.
281. The effects of onion extract on hypertrophic and keloid scars / M. Hosnuter, C. Payasli, A. Isikdemir, B. Tekerekoglu // *J Wound Care.* – 2007. – № 16 (6). – P. 251–254.
282. The Efficacy of a Silicone Sheet in Postoperative Scar Management / J.S. Kim, J.P. Hong, J.W. Choi [et al.] // *Adv Skin Wound Care.* – 2016. – № 29 (9). – P. 414–420.
283. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation / L.J. Draaijers, F.R. Tempelman, Y.A. Botman [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2004. – № 113 (7). – P. 1960–1965; discussion 1966-1967.
284. The treatment of 783 keloid scars by iridium 192 interstitial irradiation after surgical excision / P. Escarmant, S. Zimmermann, A. Amar [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1993. – № 26 (2). – P. 245–251.
285. The Use of Autologous Fat Grafting for Treatment of Scar Tissue and Scar-Related Conditions: A Systematic Review / V.L. Negenborn, J.W. Groen, J.M. Smit [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2016. – № 137 (1). – P. 31e–43e.
286. The Use of Chemotherapeutics for the Treatment of Keloid Scars / C.D. Jones, L. Guiot, M. Samy [et al.] // *Dermatol Reports.* – 2015. – № 7 (2). – P. 5880.
287. The use of near-infrared spectroscopy for assessing flap viability during reconstructive surgery / M.S. Thorniley, J.S. Sinclair, N.J. Barnett [et al.] // *Br J Plast Surg.* – 1998. – № 51 (3). – P. 218–226.
288. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections - a randomized controlled trial / K.E. Hietanen, T.A. Järvinen, H. Huhtala [et al.] // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2019. – № 72 (1). – P. 4–11.

289. Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy: A seven-year study / B. Guix, I. Henríquez, A. Andrés [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2001. – № 50 (1). – P. 167–172.
290. Treatment of traumatic scars using fat grafts mixed with platelet-rich plasma, and resurfacing of skin with the 1540 nm nonablative laser / V. Cervelli, F. Nicoli, D. Spallone [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* – 2012. – № 37 (1). – P. 55–61.
291. Tredget, E.E. Scar Management Following Burn Injury / E.E. Tredget, J.W. Shupp, J.C. Schneider // *J Burn Care Res.* – 2017. – № 38 (3). – P. 146–147.
292. Tuan, T.L. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation / T.L. Tuan, L.S. Nichter // *Mol Med Today.* – 1998. – № 4 (1). – P. 19–24.
293. Ud-Din, S. New insights on keloids, hypertrophic scars, and striae / S. Ud-Din, A. Bayat // *Dermatol Clin.* – 2014. – № 32 (2). – P. 193–209.
294. Ultrastructural analysis of pressure-treated human hypertrophic scars / P.S. Baur, D.L. Larson, T.R. Stacey [et al.] // *J Trauma.* – 1976. – № 16 (12). – P. 958–967.
295. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment / M.H. Gold, M. VcGuire, T.A. Mustoe [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2014. – № 40 (8). – P. 825–831.
296. Update on scar management: guidelines for treating Asian patients / S. Kim, T.H. Choi, W. Liu [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2013. – № 132 (6). – P. 1580–1589.
297. Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures / S. Monstrey, E. Middelkoop, J.J. Vranckx [et al.] // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2014. – № 67 (8). – P. 1017– 1025.
298. Urioste, S.S. Keloids and hypertrophic scars: review and treatment strategies / S.S. Urioste, K.A. Arndt, J.S. Dover // *Semin Cutan Med Surg.* – 1999. – № 18 (2). – P. 159–171.
299. Use of silicone gel sheets for prevention of keloid scars after median sternotomy / M. Sakuraba, N. Takahashi, T. Akahoshi [et al.] // *Surg Today.* – 2011. – № 41 (4). – P. 496–499.

300. Virtual skin biopsy by optical coherence tomography: the first quantitative imaging biomarker for scleroderma / G. Abignano, S.Z. Aydin, C. Castillo-Gallego [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – № 72 (11). – P. 1845–1851.
301. Volpe, J.J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances / J.J. Volpe // *Lancet Neurol.* – 2009. – № 8 (1). – P. 110–124.
302. Xiao, Z. Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type A injections: a preliminary report / Z. Xiao, F. Zhang, Z. Cui // *Aesthetic Plast Surg.* – 2009. – № 33 (3). – P. 409–412.
303. Xu, X.G. An exponential growth of computational phantom research in radiation protection, imaging, and radiotherapy: A review of the fifty-year history / X.G. Xu // *Phys Med Biol.* – 2014. – № 59 (18). – P. R233–302.
304. Zandoná, A.F. Diagnostic tools for early caries detection / A.F. Zandoná, D.T. Zero // *J Am Dent Assoc.* – 2006. – № 137 (12). – P. 1675–1684; quiz 1730.
305. Zhibo, X. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar / X. Zhibo, Z. Miaobo // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2008. – № 61 (9). – P. 1128–1129.
306. Zhibo, X. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids / X. Zhibo, Z. Miaobo // *Plast Reconstr Surg.* – 2009. – № 124 (5). – P. 275e– 277e.
307. Zoghbi, H.Y. Epigenetics and Human Disease / H.Y. Zoghbi, A.L. Beaudet // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2016. – № 8 (2). – P. a019497.
308. Zuccaro, J. A Systematic Review of the Effectiveness of Laser Therapy for Hypertrophic Burn Scars / J. Zuccaro, N. Ziolkowski, J. Fish // *Clin Plast Surg.* – 2017. – № 44 (4). – P. 767–779.