



АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ВОЛОСЯНЫХ ГРАФТОВ ПРИ РУБЦОВОЙ АЛЛОПЕЦИИ ГОЛОВЫ

Садыков Расул Рустамович¹

д.м.н, доцент Кафедры хирургических болезней №3
«Ташкентская медицинская академия» Ташкент, Узбекистан

Жалилов Сардор Шухрат угли²

Магистр 3-го курса по направлению «Общая хирургия», Кафедры
хирургических болезней №3 «Ташкентская медицинская
академия» Ташкент, Узбекистан, e-mail: saricktma1707@gmail.com
tel: +99899840519.

<https://www.doi.org/10.37547/ejmns-v03-i02-p1-17>

ARTICLE INFO

Received: 28th January 2023

Accepted: 08th February 2023

Online: 09th February 2023

KEY WORDS

Рубцовая аллопеция,
аллопеция, облысение, рубец
кожи, плато, эпителизация.

ABSTRACT

В настоящее время растет частота бытовых травм, вследствие уплотнения и роста населения городов и нарушения техники безопасности предметов обихода. К примеру каждый год, почти 11 миллионов человек в мире получили ожоги такой степени тяжести, что потребовалась медицинская помощь. Глубокие ожоги волосистой части встречаются у 15% больных, получивших термическую травму. При этом рубцевание или аутодермопластика ожоговых ран влекут за собой, как правило, утрату волос (А.А.Алексеев, 2016). Возникающее в результате облысение является одним из наиболее трагичных последствий перенесенной ожоговой травмы. Алопеция (облысение) различной площади и локализации, представляя собой грубый косметический дефект, может вызывать у пациентов невротические расстройства, психические переживания с переходом в депрессию, снижает их трудоспособность, ограничивает коммуникабельности (В.Б.Гельфанд, 2016). До недавнего времени лечение рубцовых облысений представляет собой нерешенную проблему. Применявшиеся ранее хирургические методы их устранения были не эффективными. Например, поэтапное иссечение полосы рубцов с ушиванием краев не позволяло ликвидировать большие по площади участки облысения. (R. Vambaueretal. 2013, J. Schwartz, N. Aquietal. 2016) Частые операции (лоскутная пластика и эспандерные методы) не доступны в виду высокой себестоимости и малой



эффективности.

Таким образом, основной проблемой, на решение которой направлен проект, является разработка отечественного устройства, которое предусматривает решение вопросов ранней реабилитации больных с РА. В рамках данного проекта планируется разработать новое устройство для реконструкции волосяного покрова, позволяющей выполнять малоинвазивные операции без большого хирургического вмешательства в амбулаторных условиях.

Обзор литературы.

Рубцы: морфогенез, классификация, диагностика и лечение рубцов.

Высокая частота рубцовой патологии кожи, отсутствие схем высокоэффективного лечения и профилактики рубцов, повышенные требования к качеству жизни пациентов с рубцами делают эту проблему актуальной. Кроме того, несмотря на повышенный интерес исследователей к проблеме морфогенеза патологических рубцов, у авторов есть существенные разногласия, требующие дальнейшего изучения данного вопроса. Обобщен опыт применения различных методов лечения рубцов разной этиологии, акцент сделан на комбинированное лечение, с контролем эффективности основных методов лечения. Целесообразен поиск новых схем лечения и профилактики патологических рубцов кожи.

Рубец — соединительнотканная структура, направленная на поддержание гомеостаза организма. По современным представлениям рубец относится к группе вторичных элементов и является результатом новообразования соединительной ткани на месте поврежденной кожи и более глубоких тканей [3,4,35].

КЛАССИФИКАЦИЯ РУБЦОВ КОЖИ.

В настоящее время известно более 15 вариантов классификаций рубцов кожи в зависимости от характера рубцовой ткани, от протяженности рубца, этиологии его появления, толщины, степени зрелости, связи с подлежащими тканями, часть из которых повторяют друг друга [2,8].

В 1996 г. в Вене на международной конференции по рубцам кожи было принято решение: все рубцы кожи делить на физиологические и нефизиологические (патологические), патологические, в свою очередь, – на гипертрофические и келоидные. Однако существуют рубцы, которые образуются вследствие адекватных патофизиологических реакций (гипотрофические, нормотрофические, атрофические); и есть рубцы, в возникновении которых принимают участие дополнительные патофизиологические факторы общего и местного значения [8].

В свою очередь, Юденич В.В., Гришкевич В.М. и Белоусов А.Е. предлагали выделить атрофические, гипертрофические и келоидные рубцы. Резникова А.Е. их делила на атрофические, нормотрофические, гипертрофические и келоидные [2,17].



Шехтер А.Б. и Гуллер А. Е. в 2008 г. разработали клинко-морфологическую классификацию, которая разграничивает понятия, как «клинический тип рубца» (атрофический, нормотрофический, гипертрофический) и «вид рубцовой ткани» [4,17]. В этой классификации впервые выделено - фиброзно-измененная дерма (ФИД), а также нормотрофическая, типичная и узловая гипертрофическая и келоидная рубцовые ткани. По составу, в большинстве случаев рубцы имеют комбинированный характер и состоят из от 1 до 5 видов рубцовой ткани, а также содержат фрагменты жировой и мышечной тканей. В зависимости от числа и вида тканей, рубцы делятся на однородные, комбинированные и сочетанные рубцы.

Согласно классификации, клинический тип рубца неоднозначно соотносится с его гистологической структурой, он зависит от состава и функционального состояния тканей, образующих его субэпидермальную часть, то есть количественного соотношения фиброзно-измененной дермы и гипертрофической рубцовой ткани. После заживления (эпителизации) ран процесс эволюции рубца продолжается длительное время и клинический тип рубца закономерно изменяется в связи с перестройкой тканевой композиции по мере увеличения срока его существования. Авторы считают, в норме, по мере созревания рубца, число тканей-компонентов, присутствующих в его составе, уменьшается, а рубец изменяется от гипертрофического к нормотрофическому. Этот процесс преобразования длится до 5 лет после травмы.

Исходя из этого, классификация, создает основу для патогенетически обоснованного выбора метода профилактики и лечения (консервативного или хирургического) а также прогнозирования рецидивов рубцов [4].

По данным гистологических исследований каждый вид рубцов кожи имеют свои патоморфологические особенности [4,16,17]:

1. Нормотрофический рубец(НР) не имеет тенденции к росту.

В очаге формирования рубца усиливается местное кровообращение и микроциркуляция, пролиферация в основном зрелых фибробластов; немного тонких эластичных волокон, волокна раневого коллагена имеют линейное направление параллельно поверхности эпидермиса. При нормальной эпителизации спустя 3-5 недель после повреждения кожи образуется тонкая и бледная полоска соединительной ткани, не имеющая пигментации

2. Атрофический рубец (АР) имеет обычно две стадии развития.

На первых этапах формирования рубца (заживление вторичным натяжением) – это рыхлая соединительная ткань, образованная из грануляционной, покрытой слоем эпидермиса. Стадия экстенсивного роста – большое количество клеточных элементов, сосудов, межклеточного вещества; коллагеновые, эластические и аргирофильные волокна – в незначительном количестве. Эпидермис при рубцах малой площади или при рубцах на месте неглубокого поражения с сохранением придатков кожи – утолщен за счет активно размножающихся кератиноцитов; он может состоять из 15-20 слоев клеток, из которых на долю шиповидных клеток приходится наибольшее количество слоев. Роговой слой тонкий – 1-2 слоя клеток. Базальная мембрана отсутствует. Происходит такое утолщение эпидермиса благодаря выделению макрофагами и



кератиноцитами эпидермального фактора роста, стимулирующего пролиферативную активность кератиноцитов.

Вторая стадия «плато» – пролиферация фибробластов замедляется, выработка рубцового коллагена уменьшается, площади очага поражения не увеличиваются. Эпидермис постепенно может приобрести нормальную толщину с вновь образованной базальной мембраной. В отдаленные сроки происходит частичное (гипотрофический рубец) или полное (атрофический рубец) расщепление избыточного внеклеточного коллагена в результате активации тканевых ферментов металлопротеаз. Кожа истончается, рубец уменьшается, становится плоским и опускается до уровня здоровой кожи [4,8,9].

3. Гипертрофический рубец(ГР)в своем развитии проходит несколько стадий:

- первая стадия – экстенсивный рост; в области рубца усиливается местное кровообращение и микроциркуляция, происходит пролиферация фибринобластов, которые вырабатывают основное вещество рубцовой ткани; образование коллагена преобладает над его распадом из-за уменьшения выработки коллагеназы.

Стадия экстенсивного роста сменяется краткой второй стадией равновесного развития рубца («плато»), но не обязательно.

- вторая стадия – активность фибробластов замедляется, вырабатывается меньше патологического коллагена, рубец больше не растет, немного уменьшается;

- третья стадия – утолщены все слои эпидермиса, характерна повышенная васкуляризация, обилие новообразованных сосудов микроциркулярного русла и богатый состав активных мезенхимальных клеток всех типов (в основном фибробластов); повышено содержание клеток других видов (плазмоциты, лимфоциты), изменен состав внеклеточного матрикса (высокое содержание белка, кислых мукополисахаридов); направление коллагеновых волокон в гипертрофических рубцах не линейное, а кольцевое и вихревое, при этом из волокон периодически формируются узлы, в которых коллаген уложен более плотно.

4. Келоидные рубцы(КР)часто распространяются за пределы очага первичного повреждения. Для келоидов характерен более интенсивный и продолжительный рост, причем самопроизвольная регрессия не происходит в течение длительного времени. В растущих келоидных рубцах количество фибробластов больше, чем в гипертрофических рубцах, их функциональная активность значительно выше. Имеются также различия между гипертрофическими и келоидными рубцами по содержанию различных видов мезенхимальных клеток, по составу внеклеточного матрикса. Общей основой гипертрофических и келоидных рубцов кожи является избыточный внеклеточный матрикс, главным образом – за счет коллагена; но синтез коллагена в келоидах в 8 раз выше

МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ РУБЦОВ

Образование рубцовой ткани является финальной фазой раневого процесса. К образованию патологических рубцов приводит изменение нормального течения процесса заживления раны [2,8,15].

Все факторы, влияющие на формирование патологических рубцов, могут быть разделены на две группы: общие и местные.



К местным факторам риска относятся:

- локальные изменения кровоснабжения тканей, приводящие к ишемии;
- присоединение вторичной инфекции;
- развитие гематомы, отека, попадание инородного тела в рану;
- длительная мацерация раневой поверхности;
- механическое повреждение рубцовой ткани;
- топическое применение некоторых лекарственных средств (анестетики, антибиотики, кортикостероиды);
- неадекватный выбор техники хирургического вмешательства и тактики послеоперационного ведения раны;
- характер, глубина и обширность повреждения;
- наличие натяжения, тканевой гипоксии;
- расположение в функционально активных зонах и в областях с пониженным кровообращением [17].

К общим предрасполагающим факторам к развитию рубцов относятся:

- наследственная предрасположенность;
- расовая принадлежность;
- детский возраст;
- женский пол;
- ожирение;
- анемия,
- дефицит питания,
- наличие новообразований,
- гормональные нарушения,
- сахарный диабет,
- системные заболевания соединительной ткани,
- васкулиты,
- инфекционные заболевания,
- системное применение кортикостероидов, цитостатиков, противовоспалительных средств, антикоагулянтов [17].

В настоящее время выделяют три стадии формирования рубца [8,12]:

- 1) фибробластическую (до 30 дней), которая характеризуется эпителизацией раневого дефекта, обилием сосудов и пролиферацией юных фибробластов, образованием большого количества аморфного вещества и продукцией ретикулярных волокон;
- 2) волокнистую (30-40 дней), которая характеризуется скоплением зрелых фибробластов, синтезирующих коллагеновые волокна;
- 3) гиалиновую, которая характеризуется гиалинозом коллагеновых волокон рубцовой ткани, уменьшением количества фибробластов и сосудов.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В РУБЦОВОЙ ТКАНИ КОЖИ ГОЛОВЫ.

Гистологическая структура кожных покровов и мягких тканей головы имеет ряд отличий от аналогичных тканей других локализаций. Наиболее значимыми из этих отличий являются: 1) хорошо выраженная сосудистая сеть, обеспечивающая богатое



кровообращение тканей; 2) более выраженная иннервация, морфологически проявляющаяся в большем количестве нервных стволиков на определенную площадь тканевых препаратов; 3) значительное преобладание пронизанной сосудистой сетью соединительной ткани в области дермы, богатой клеточными мезенхимальными элементами и коллагеновыми волокнами. Именно наличие большого количества незрелых клеточных элементов, способных при определенных условиях к быстрому делению, обеспечивает мягким тканям лица и головы высокий регенераторный потенциал [7].

Согласно результатам, патоморфологических исследований, в первые месяцы после травмы, когда синтез коллагена в ретикулярном слое рубца происходит оптимально, общая площадь поперечного сечения сосудов папиллярного слоя рубцовой ткани значительно выше, чем интактной кожи за счет увеличения просвета сосудов, несмотря на уменьшение общего количества сосудов в рубцовой ткани [8,17,15].

Значительное увеличение просвета сосудов сопровождается увеличением проницаемости сосудов, пропиткой тканей белками плазмы и адсорбцией их неизменными волокнистыми структурами вместе с последующим осаждением. Этот механизм инициирует образование узлов в волокнистой соединительной ткани: пучки волокон коллагена теряют фибрилляцию и сливаются в однородную плотную хрящевую массу, клеточные элементы сжимаются и подвергаются атрофии [8].

Иногда признаки нарушений кровообращения выявляются через 4-5 недель после эпителизации, которые указывает на интенсивную стимуляцию фибробластов и активный синтез коллагена. Раннее появление сосудистых расстройств в рубцовой ткани является неблагоприятным прогностическим признаком, поскольку оно вызывает образование узловых структур и повышает устойчивость рубца к терапии коллагеназой, поскольку узлы не содержат коллагеновых структур.

Появление клинических картины, такие как цианоз и отек, в первые 3-6 месяцев после эпителизации указывает на нарушение венозного оттока и развитие гипертрофического рубца [13].

Начиная с 5-6 месяцев после эпителизации, обычно отмечают мозаичные участки расширенных сосудов и сосуды, сжатые пучками коллагеновых волокон.

Клиническая картина на этом этапе представлена уменьшением отека, повышенной шершавостью рельефа рубцов и пестрым цветом, в котором бледные области чередуются с ярко-розовыми областями. Считается, что растущий объем коллагеновых волокон сжимает артериолы, что приводит к признакам трофических нарушений в виде гиперкератоза и трещин кожи.

Клинические признаки ухудшения артериального кровообращения, как мозаичная окраска рубца с чередующимися бледными и яркими областями, неравномерным рельефом, шелушением рубца и появлением рецидивирующей эрозии в функционально активных зонах чаще всего развивается с 7-8 месяцев после эпителизации [13].

В период от 12 месяцев до 2-3 лет после травмы наблюдается увеличение количества кровеносных сосудов, сжатых рубцовой тканью. Обычно сосуды не содержат сформированных элементов.



Дальше, цвет рубцов становится как у неповрежденной кожи; однако его поверхность остается неравномерной с повышенной плотностью. Симптомы, как зуд и жжение облегаются.

Однако кровообращение в рубце необратимо уменьшается из-за облитерации сосудов, сжатых коллагеном. Когда рубец локализуется в функционально активной зоне, повышенная потребность в кислороде и гипоксии часто приводит к появлению признаков, свидетельствующих о местной декомпенсации кровообращения. Функциональная нагрузка активизирует приток артерий, в том числе и к покровным тканям, вызывая переполнение венул и провоцируя нарушение венозного оттока. Переполнение вены и повышенная венозная проходимость приводят к образованию пузырьков и эрозий с характерными особенностями медленной эпителизации и частыми рецидивами. Со временем эрозия может превратиться в рецидивирующую трофическую язву [8].

Нарушение целостности эпидермиса вызывает дополнительную активацию воспалительных клеток, которые оказывают стимулирующее действие на фибробласты через фиброгенные цитокины, приводя к обострению фиброзных изменений.

Этот самоподдерживающийся процесс может вызвать длительную задержку (в течение многих лет) перехода рубца на следующий этап образования рубцов и приведет к быстрому развитию тяжелых контрактур. Анализ клинического и гистологического рисунка указывает на значительное ухудшение состояния кровообращения в рубцовой ткани из-за сжатия сосудистой сети дермы [8,13].

Исходя из вышеперечисленных фактов, многие авторы склонны считать, что развитие рубцовой ткани продолжается в среднем 1—3 года после эпителизации ран, несмотря на результаты исследований, проведенных в последние 30 лет, которые показывают, что строение рубца даже через несколько лет после заживления ран претерпевает изменения [6, 9].

ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНОЙ РУБЦОВОЙ АЛОПЕЦИИ

С проблемой дифференциальной диагностики рубцов вообще и вторичной рубцовой алопеции в частности, нередко сталкивается любой практикующий хирург, хотя особенно остро эта проблема стоит, конечно же, в пластической хирургии [16, 17].

Методы диагностики можно разделить на следующие группы:

1) Инвазивные (гистологические) исследования биопсийного материала;

Изучение биоптатов рубцово-измененных тканей с использованием гистологических и биохимических методик можно отнести к наиболее информативным методам, позволяющим получить более ценную и полную диагностическую информацию о рубцовом процессе [4,17,41]. На сегодняшний день морфологический метод диагностики - это единственный объективный метод для дифференциальной диагностики рубцов, позволяющий дифференцировать типы рубцов с высокой точностью [2]. А также морфометрическое исследование предоставляет информацию о площади поперечного сечения сосудов, их количества и клеток.



Гистологическое исследование рубца возможно при необходимости верификации диагноза, так как метод показывает различия состояний дермальной сосудистой сети рубцов на разных стадиях развития и по сравнению с интактной кожей [2,17].

2) Неинвазивные (сбор анамнеза, визуальный осмотр, эхография, ультразвуковой метод (УЗИ), лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и дерматоскопия) исследования.

Тщательный сбор анамнеза, визуальный осмотр — это универсальные методы диагностики, имеющие на практике более важное значение, так как биопсия — инвазивный метод диагностики, пусть минимально, но все же травматичный, для пациента. Кроме того, между взятием биопсии и получением результатов гистологического исследования проходит много времени. Бывает и так, что гистопатологические результаты обманывают ожидания клиницистов и не являются достаточно информативными для постановки диагноза.

Эхографическая картина келоидных рубцов имеет ряд важных отличий: отсутствие четкой границы между рубцом и подлежащими тканями, что свидетельствовало об инвазивном характере роста келоида; снижение общей эхогенности в области келоидного рубца с наличием бесструктурных участков, а также наличие единичных артериальных сосудов, проникающих в рубцовую ткань.

Показаниями к ультразвуковому исследованию (УЗИ) при лечении рубцовых деформаций являются: дифференциальная диагностика типа рубцов (гипертрофические или келоидные); неясная клиническая картина глубины поражения и сохранности подлежащих анатомических структур [2,17].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и полярография - на сегодняшний день в медицинской практике наиболее часто применяемая для оценки кровоснабжения рубцовых тканей [14,36]. Ограничением методов ЛДФ и полярографии является локальность измерений — только в зоне постановки датчика [2,27,37].

В зарубежной практике широко применяется тепловидение для оценки послеожоговых рубцов [2,32]. В практике [36] тепловизионный метод применяется для поиска оптимальных сосудов-перфорантов для определения наиболее подходящих участков имплантации волосных фолликул.

Дерматоскопия (трихоскопия, дермоскопия, эпилюминесцентная микроскопия, поверхностная микроскопия кожи, микроскопия в отраженном свете, цифровая дерматоскопия) — это современный неинвазивный метод визуальной диагностики различных заболеваний кожи, который позволяет рассматривать под увеличением строение эпидермиса, границы дермы и эпидермиса, сосочковый слой дермы, внутрикожные пигментные, сосудистые и гиперкератотические изменения.

Увеличенное изображение патологических изменений облегчает диагностику и дифференциальную диагностику, делая ее более точной, более ранней и своевременной, позволяет эффективнее осуществлять контроль лечения. Методика является неинвазивной, она абсолютно безопасна и безболезненна.

Трихоскопию осуществляют при помощи трихоскопа — аппарата, оборудованного линзами с разным увеличением (от 10- до 1000-кратного), выводящего на экран компьютера данные исследуемого участка. Такое диагностическое оборудование



может помочь в оценке состояния волосяных фолликулов, кожи головы и различных ее структур, отдифференцировать рубцовое облысение от нерубцового. Определенные дерматоскопические признаки могут помочь в определении заболевания, вызвавшего рубцовую алопецию.

Учитывая важность диагностики клинических и морфологических вариантов рубцовых алопеций, для которых порой дифференциальный диагноз бывает достаточно сложен, описательное изучение дерматоскопических характеристик случаев рубцовой алопеции можно рассматривать как движение вперед в данной области. Путем последовательного фотографирования можно следить за динамикой процесса у пациентов при каждом визите.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ РУБЦОВОЙ АЛОПЕЦИИ

По данным литературы, для пациентов с рубцовой алопецией характерно снижение качества жизни, повышение тревожности и риска развития депрессий. В связи с этим сегодня актуальны вопросы реабилитации данной категории пациентов [2-4]. Улучшить вид таких рубцов без хирургического вмешательства невозможно. Лечение рубцов и деформаций, вызванных ими, остаётся одной из наиболее сложных проблем пластической и реконструктивной хирургии [27,36]

Для устранения рубцовой деформации необходимо дифференцированное применение хирургического и комплексного консервативного и физиотерапевтического лечения [33]. По мнению ряд авторов, хирургический метод должен сочетаться с одним, а возможно, и с двумя методами терапевтического лечения [15,31]

При монотерапии частота рецидивов достигает по разным источникам от 45 до 100% случаев [3,8,36]. При этом вновь образующиеся келоиды нередко превышают размеры рубцов до операции.

Терапия давлением

Постоянная компрессия 20-40 мм рт. ст. применяется 12-24 часа в сутки на протяжении 3-12 месяцев. С одной стороны, она противостоит росту рубцовой ткани, механически удерживая ее в ограниченном пространстве; с другой, – сдавливая сосуды рубца, блокирует его питание, что приводит к остановке его роста и частичной регрессии.

Основные средства прессотерапии:

- компрессионное белье (иммобилизует и уменьшает натяжение тканей).
- силикон (применяется спустя один месяц после операции).

Компрессионная одежда признана средством первой линии, вошедшим в мировые стандарты профилактики рубцов. Она шьётся из особых материалов по специальным лекалам таким образом, чтобы давление на каждый сантиметр кожи составляло 25 мм рт. ст. Ношение компрессионной одежды показано при угрозе формирования обширных рубцов после травм, ожогов. Дозированное давление на рубцы вызывает их побледнение и размягчение вплоть до полного сглаживания.

Применение силиконовых препаратов. Повязки с силиконовым гелем широко использовали при лечении гипертрофических рубцов и келоидов с начала 1980-х гг. В 1982 г. K. Perkinsetal. [7] впервые доложили о применении силиконовых гелевых пластин, при послеожоговых рубцах и контрактурах. Силиконовые пластины – это высокоэффективное средство, однако его применение ограничивает необходимость



фиксации при помощи пластырей: поскольку пластину необходимо носить круглосуточно в течение длительного времени, возникают мацерация и воспаление кожи. Кроме того, пластину невозможно фиксировать к подвижным и открытым участкам тела. Более удобная форма силикона – силиконовый медицинский гель. Механизм действия силиконовых пластин и гелей основан на: - равномерном давлении, уменьшающем объем внеклеточного матрикса; - увлажнении (гидратации) рубца; - сдавливании капилляров; - уменьшении доставки медиаторов воспаления; - уменьшении синтеза коллагена за счет кислородного голодания, – что способствует параллельному расположению коллагеновых волокон. В настоящее время терапевтический эффект силиконового геля связывают с окклюзионными свойствами и уменьшением испарения воды с эпидермиса. Нередко силиконовый гель используют для профилактики рубцов, как препарат первой линии неинвазивного лечения в ранние сроки рубцевания.

Выраженным дискомфортом метода является необходимость ношения повязок/пластинок в течение суток, а также невозможность их фиксации в некоторых анатомических областях (сгибы, шея и т.д.) [14, 15, 17, 35].

Гормонотерапия

Широкое распространение получила гормональная терапия келоидных и гипертрофических рубцов, а именно, назначение кортикотропина и стероидов коркового слоя надпочечников. В основе их действия лежит ингибирование синтеза медиаторов воспаления и пролиферации фибробластов, что приводит к снижению уровня глюкозаминогликанов и коллагена в ране [15]. К препаратам данной группы относятся:

- *Гидрокортизон*, применяется в виде инъекций и местно [17];
- *Триамцинолона ацетат*, применяется инъекционно в зону повреждения с интервалом 4–6 нед.
- *Бетаметазонадипропионат*, применяется в виде топических форм. Особенностью действия этого препарата является уменьшение рельефа рубцовой ткани за счет изменения кинетики фибробластов и резорбции соединительной ткани [15].

При применении кортикостероидных препаратов возможно развитие таких осложнений, как атрофия кожи, телеангиоэктазии и нарушение пигментации.

Коновальская С.Б. (2003) рекомендовала внутриочаговое введение препарата кеналог в раннем послеоперационном периоде после иссечения келоидного рубца по методу Copway или свободной кожной пластики по своей разработанной схеме: через 3 недели после снятия швов, курс лечения состоит из 7 инъекций с интервалом 2-4 недели, дозы определялись индивидуально 1 мг/ кв. см (рубец) кеналога [17].

Гормонотерапия используется в трех направлениях [8]:

- монотерапия (для радикального лечения келоидных рубцов);
- в сочетании с другими методами (хирургической операцией, силиконовыми покрытиями и т. д.);
- для симптоматического лечения.

Ферментные препараты



К ферментным препаратам, применяемым в лечении пациентов с патологическими рубцами, относятся коллагеназы и гиалуронидазы, гидролизующие коллаген и гликозаминогликаны в рубцовой ткани с дальнейшим восстановлением нормального состава и структуры внеклеточного матрикса [8,15].

Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозаминогликаны – «цементирующее» вещество соединительной ткани. В результате гидролиза уменьшается вязкость гликозаминогликанов, способность связывать воду и ионы металлов. Как следствие, увеличивается проницаемость тканей, улучшается их трофика, уменьшаются отеки, повышается эластичность рубцово-измененных участков.

Эффект наиболее выражен в начальных стадиях патологического процесса. Проблемой многих ферментных препаратов является их инактивация при введении. Указанного недостатка лишен препарат Лонгидаза®, представляющий собой конъюгатгиалуронидазы с высокомолекулярным носителем, благодаря чему клинический эффект препарата выше, чем нативного фермента. Конъюгация повышает устойчивость гиалуронидазы к действию температуры и ингибиторов, увеличивает эффективность, приводит к пролонгированию действия, сохраняя фармакологические свойства носителя, обладающего хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной активностью. Благодаря своим политропным свойствам Лонгидаза® подавляет обратную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани, оказывает противфиброзное действие, ослабляет выраженность воспалительной реакции. Хорошо переносится пациентами [8, 18].

Для профилактики формирования гипертрофического рубца после хирургических операций или в случае уже сформированного гипертрофического рубца Лонгидазу вводят внутрирубцово или подкожно вблизи места поражения 1 раз в 3 дня, курсом до 15 инъекций в дозировке 3000–4500 МЕ. В зависимости от размера и давности образования рубца возможно чередование подкожного и внутримышечного введения препарата 1 раз в 5 дней в дозировке 3000 МЕ, курсом до 20 инъекций [12].

Проведенные клинические исследования демонстрируют значительный эффект препарата, заключающийся в уменьшении плотности рубца и восстановлении эластичности кожи, у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцовыми изменениями с различной локализацией и давностью патологического процесса [15, 27].

В настоящее время появился крем, содержащий стабилизированную гиалуронидазу, – Имофераза®, который может применяться пациентами самостоятельно в домашних условиях для продолжения лечения или ухода [15]. Крем наносится 2 раза в день (не требуется предварительной подготовки кожи), легко впитывается и не оставляет следов на одежде.

Лучевая терапия

Радиотерапия для лечения гипертрофических рубцов и келоидов используется как монотерапия или в комбинации с хирургическим иссечением рубцов и является одним



из старых методов лечения. Но самостоятельная лучевая терапия, как было установлено, менее эффективна, чем в комплексе с хирургическим вмешательством.

Лазерная терапия

Преимуществом лазерной терапии является то, что ткани иссекаются с кровоостанавливающим эффектом и минимальной травмой тем самым устраняя чрезмерные воспалительные реакции [17].

В настоящее время лазерную терапию используют в комбинации с другими методами. Для достижения более сильного уплощения рубца применялось сочетание дополнительных сеансов терапии более современным лазером на алюмоиттриевом гранате (длина волны 1064 нм) и инъекций стероидов [27,36].

Лазерная терапия Nd: YAG. Эффект неодимового лазера Nd: YAG с длиной волны 1064 нм основан на гомогенном фототермолизе. Для данной длины волны главными поглощающими тканями-мишенями являются различные формы гемоглобина, менее интенсивно она поглощается водой (15%) и меланином (10%). Вследствие использования сверхдлинного импульса с ярко выраженным термическим компонентом в тканях возникает управляемый ожог, проявляющийся в виде частичной коагуляции микрососудистого русла, разрушения фибробластов и частичной прямой денатурации четвертичной структуры коллагена, что приводит к развитию асептического воспаления. В зоне асептического воспаления наблюдается усиление активности фибробластов и оптимизация количества и пространственного расположения тучных клеток, активно выделяющих медиаторы воспаления. В результате происходит повышение синтеза про-альфа-коллагеновой мРНК. Вследствие разрешения асептического воспаления начинается развитие молодого коллагена с оптимизированным пространственным расположением, наполнением и удлинением волокон, ранняя реваскуляризация тканей, активизация появления молодых фибробластов. Таким образом, достигается дермопластический эффект. Процедура проводится 2 раза в неделю; курс – 10–12 процедур. Диаметр пятна – 8 мм. Длительность импульса – 100–150 мс. Энергия – 25–40 Дж/см² (по переносимости). При молодом рубце энергия 20 Дж/см². Рекоменгуемый перерыв – 1 мес, затем следует проводить шлифовку эрбиевым лазером. [3,17,27].

Применение комплексного лечения с использованием импульсного лазера на красителях (PDL) (длина волны 585 нм.) и внутриочагового введения гормонального препарата улучшает результат в 60% случаев [36].

Лазерная терапия Er:YAG. Механизм воздействия эрбиевого лазера Er:YAG с длиной волны 2940 нм строится на селективном фототермолизе и имеет наиболее высокий коэффициент поглощения водой. Под воздействием излучения Er:YAG лазера идет абляция мягких тканей. Абляция – это сложное физическое явление. С одной стороны, происходит послойное испарение мишени, с другой, – вода поглощает энергию лазера, мгновенно вскипает и расширяется, в результате происходит множество микровзрывов, вследствие чего мишень механически разрушается. Так как излучение Er:YAG лазера почти полностью поглощается водой в очень тонком поверхностном слое кожи, его можно использовать для точной и поверхностной абляции ткани. Максимальная температура нагрева окружающей кожи приблизительно 30°C, т.е.



остаточное тепловое повреждение минимально. Именно благодаря этой особенности эрбиевый лазер более широко по сравнению с другими источниками света (например, CO₂-лазером) применяется для шлифовки кожи, устранения рубцов и других мягкотканых патологий [3,6].

Удаление келоидных рубцов с использованием лазера на углекислом газе с последующим послеоперационным введением стероидов в раневое ложе, сопоставимы с хирургическим иссечением и последующим введением стероидов. Кроме того, использование лазера на диоксиде углерода приводит к снижению послеоперационной боли [3,17].

Карапетян Г.Э. с соавт. (2013) предложили метод лечения патологических рубцов с использованием инфракрасного лазера длиной волны 540 нм после инъекций Дипроспана. Этот метод, по мнению авторов, позволил получить стойкий клинический результат, заключающийся в уменьшении площади рубца и формировании нормотрофической рубцовой ткани [6].

Некоторые авторы предположили, что, когда лазерное лечение начато в первые несколько недель после травмы, дальнейшее распространение рубцов может быть уменьшено [17].

Лазерная терапия, по сравнению с вышеописанными физическими методами, имеет ряд преимуществ: это точное локальное воздействие, возможность контролировать глубину воздействия, минимальное повреждение здоровых тканей, действие лазера на кожу является щадящим, то есть ожог тканей и коагуляция сосудов минимальные. Поэтому в последнее время применение лазерной терапии стало более широким [27].

Криотерапия

Криотерапия применяется как альтернативный метод оперативному лечению гипертрофических и келоидных рубцов. Сущность метода заключается в замораживании тканей рубца и последующем их оттаивании, при этом происходят некроз и отторжение тканей [2,3,17].

Учитывая различия механизмов гипертрофии и неодинаковую глубину расположения очагов юной растущей соединительной ткани, целесообразно для лечения келоидов применять СВЧ- криогенный метод. Для лечения же гипертрофических рубцов достаточно «чистой» криодеструкции, так как очаги молодой соединительной ткани находятся в поверхностных слоях рубца, а основная масса рубцовой ткани имеет выраженную тенденцию к созреванию [17, 27].

Хирургические методы лечения

Хирургическое иссечение келоидных и гипертрофических рубцов является одним из распространённых и старейших методов лечения, который широко освещён в литературе. Выбор хирургического метода зависит от характера рубца, его внешнего вида, локализации, глубины, площади и от вызываемых им функциональных расстройств и косметических недостатков.

В литературе часто описываются следующие хирургические методы лечения рубцов: Простое иссечение рубцов (с последующим сшиванием краев раны) направлено на формирование более тонкого рубца. Оно показано при относительно небольшой



ширине рубца и хорошей подвижности краев раны. После удаления рубцовой ткани края раны мобилизуют и соединяют одним из способов:

- полосками пластыря;
- удаляемыми непрерывными интра- или эпи- дермальными швами;
- неудаляемыми рассасывающимися субдермальными швами с дополнительным наложением впоследствии удаляемого шва (или без него);
- многослойными швами – при значительной глубине раны.

Пластика местными тканями (пластика трапецевидными или встречными треугольными лоскутами). Основным принципом такой хирургической коррекции являлось изменение направления рубца. Эти методы применялись при ограниченных рубцовых тяжах.

Учитывая сморщивание и рубцовое перерождение пересаженных трансплантатов, их гипер- и гипопигментацию, рубцевание по краям, а также далекие от совершенства эстетические результаты, хирургические методы лечения целесообразно использовать преимущественно для устранения функциональных нарушений, вызываемых рубцами. [8, 16, 17]

Экспандерная дермотензия. Методом, позволяющим получить материал, идентичный утраченному по цвету, структуре, эластичности, волосяному покрову, является дермотензия – имплантация под близлежащие неповрежденные участки кожи экспандеров, дозированное растяжение кожи и пластика раны, образовавшейся после иссечения рубца. Использование экспандеров позволило получить прирост здоровых тканей, т. е. пластического материала, по свойствам не отличавшегося от нормальной кожи. Экспандерная дермотензия расширяет возможности устранять обширные келоидные рубцы и рубцовые деформации. В основном применяются латексные и силиконовые эндоэкспандеры. Силиконовые, по сравнению с латексными, вызывают меньшую воспалительную реакцию тканей организма, следовательно, являются более инертными [16].

Существующие хирургические методы коррекции рубцов полностью не решают проблему, к тому же сопровождаются рядом осложнений [6, 7]. Так, при иссечении рубца восстановления роста волос в области вновь сформированного рубца не происходит. К недостаткам метода редукции скальпа относят эффект «траншеи» в месте проведения операции, сложность коррекции крупных дефектов, недостаточное нивелирование косметического дефекта. Недостатки экспандерного метода заключаются в большой длительности лечения, необходимости проведения нескольких этапов, а также повторных хирургических вмешательств [6,7], в ряде случаев приводящих к образованию дополнительных рубцов и увеличению площади существующего рубца. Бурное развитие хирургии последних десятилетий, совершенствование методов пластической хирургии и появление новых инструментов позволило достичь значимых положительных результатов в коррекции андрогенетической алопеции [8,9, 12,13]. Вместе с тем применение хирургических методов лечения андрогенетической алопеции в лечении рубцовой алопеции до сих пор остается нерешенной проблемой и носит единичный характер.



Трансплантации волос. Современная трансплантация волос сосредоточена вокруг пересадки собственных фолликулярных единиц, на оголенные участки кожи скальпа из донорских зон, поскольку они обеспечивают долговременные, естественные результаты. Такие зоны включают затылок и боковые области головы, в которых фолликулы всегда здоровы и сохраняют свои нормальные анатомо-физиологические свойства почти до конца жизни человека. Концепция выбора донорской зоны заключается в значительном преобладании доступных в фолликулах, по сравнению с количеством, необходимых для закрытия дефекта. Перед тем, как приступить к трансплантации, рубцы должны быть полностью зрелыми, то есть бледными, мягкими, плоскими и эластичными.

Зачастую пациенты стремятся, как можно раньше приступить к процедуре восстановления волос. Однако, для обеспечения наилучшего результата следует придерживаться осторожного подхода. Если шрамы остаются розовыми, высока вероятность того, что они будут кровоточить, при нанесении насечек, из-за чего введенные трансплантаты будут выталкиваться при кровотоке. Измененная архитектура кожных слоев означает, что естественный «захват» кожи для удерживания графтов на месте уменьшается. Снижение эластичности скальпа также важно при рассмотрении метода забора фолликулярных доноров, так как натяжение кожи, может не позволить удалить достаточную полоску донорской кожи, и добиться адекватного закрытия раны.

Сосудистая система, в зрелых рубцах измененная по сравнению с нормальной тканью. Уменьшенное кровоснабжение влияет на выживаемость введенных фолликулов, поэтому чрезмерно плотное расположение имплантов может ухудшить микроциркуляцию рубцовой ткани и привести к некрозу.

Существует два основных способа сбора донорских волос - Операционный стрип-метод (Strip FUT — follicular unit transplantation) и метод экстракции фолликулярных единиц (FUE). Оба имеют преимущества и недостатки для хирурга и предполагаемого пациента. В операции Strip FUT с донорской зоны берется полнослойный лоскут кожи, после которого рана ушивается, при этом остается линейный хирургический шрам, ширина которого варьируется в зависимости от мастерства хирурга и индивидуальной особенности заживления кожи головы. Шрам, как правило, полностью скрывается внутри собственных волос пациента. Затем кожный лоскут разрезается и разделяется на части (графты), содержащие небольшую группу (от одного до четырех) волосяных фолликулов. Именно графты пересаживаются в проблемные зоны. Это более быстрый способ собрать графты по сравнению с FUE, но основным недостатком является то, что для пересадки большого количества трансплантатов требуется большая группа подготовленных ассистентов для рассечения трансплантатов на отдельные фолликулярные единицы.

В хирургии FUE нет линейного шрама, но вместо этого на каждом участке экстракции остается небольшая круглая лунка, которая после заживления может быть скрыта даже при короткой длине волос. Специальный инструмент (микропанч) различаются по размеру, но обычно находятся в диапазоне 0,75-1,2 мм в диаметре, прикреплен к ручному механизированному бурильному устройству или автоматическому



роботизированному устройству. Недостатки этого метода заключаются в том, что предоперационная подготовка должна быть более тщательная и требуется предварительно выбрать большую по площади донорскую зону. Данный метод имеет отличительное преимущество использования при послеожоговой рубцовой алопеции. Так как скальп часто очень плотный, то при FUT можно удалить только узкий участок кожи, снижая количество волос, пригодных для пересадки, а натяжение вызванное окружающей рубцовой тканью может привести к заживлению дефекта гипертрофическим рубцом.

Техника FUE также может быть применена к заборуграфтовс бороды для пересадки как на саму бороду, так и на кожу головы, хотя физические характеристики волос бороды отличаются от волос на голове (волосы бороды имеют более толстый калибр, более «щетинистые» и могут быть другого цвета), поэтому пациенты должны быть предупреждены об эстетической разнице. Также методом FUE могут быть собраны волосы на теле, но характеристики роста волос на теле значительно отличаются от волос головы и бороды. Они имеют более короткую фазу роста и более длительную фазу отдыха. Это означает, что трансплантация волос на теле для кожи головы может привести к колебаниям плотности волос, поскольку волоски тела вступают в более длительную фазу цикла роста волос. [27]

Независимо от метода, используемого для забора волосных фолликул, процесс имплантации одинаковый. Во время имплантации учитывается угол и направление пересаженных волос и плотность посадки, благодаря чему и достигается естественность трансплантации волос. Фолликулярные графты могут быть имплантированы в предварительно сделанные насадки с использованием щипцов или имплантов или имплантаты могут быть использованы для создания разрезов одновременно с имплантацией трансплантата. Преимущество первого заключается в том, что общий дизайн трансплантата производится до начала имплантации имплантата, тогда как преимущество последнего заключается в том, что пропущенные участки разреза отсутствуют.

К осложнениям трансплантации волос можно отнести неудовлетворенность эстетическим результатом, связанных с плотностью или дизайном. Инфекции в виде фолликулита или целлюлита редкие, как и некроз кожи на донорских или реципиентных участках. В отличие от пациентов с генетической потерей волос, когда трансплантированная область может быть спроектирована для моделирования закономерности истощения, пациентам с рубцовым облысением часто требуются повторные процедуры для достижения адекватной плотности, и это должно быть ясно изложено во время первоначальной консультации. Требуется до 18 месяцев для приживания пересаженных волос, когда можно оценить результаты трансплантации. Для выполнения нескольких процедур, может потребоваться 5 лет или более.

Важные моменты в ведении пациентов – это правильные адекватные индивидуальные предоперационные и послеоперационные периоды для создания оптимальных условий репарации тканей.

Другие методы лечения



В последние годы для профилактики и коррекции рубцов кожи активно изучается и применяется препарат «Ферменкол», который представляет собой ферментный комплекс из 9 коллагенолитических протеаз. Его применяют основными способами: накожная аппликация, электрофорез, фонофорез [13,12,36].

Некоторые методы лечения изучены недостаточно. К новым методам относятся инъекции 5-фторурацила и блеомицина в место поражения – это цитостатики, способные угнетать пролиферацию клеток, однако механизм их действия в полной мере еще неизвестен [27,35].

Внутриочаговый 5-фторурацил применялся для лечения рубцовых гипертрофий в качестве монотерапии, а также в комбинации с внутриочаговыми инъекциями стероидов. Он может рассматриваться как альтернативный метод лечения при имеющихся противопоказаниях для других методов или для лечения трудно поддающихся терапии рубцов [17,36].

WeiLiu использовал низкие дозы 5-фторурацила в течение длительного времени (3-4 недели, затем каждые 6-8 недель), после чего вводил низкие дозы кортикостероидов. Эффективность такого лечения была достигнута у 97 % пациентов, лечившихся в течение 6 месяцев, у 46 % пациентов с келоидами была достигнута полная ремиссия [17,33,36].

Применение интерферонов (альфа, бета и гамма) тоже является методом, находящимся на стадии изучения. Внутриочаговое введение интерферона в рубцовую ткань увеличивает распад коллагена I, II и III типов [31,36].

Инъекции интерферона рассматриваются как альтернатива гормонотерапии. В выполненных исследованиях выявлено, что интерферон значительно лучше, чем стероиды, снижает частоту возникновения рецидивов (18,7% против 58,5% рецидивов), но инъекции болезненные и обычно требуют местной анестезии. Однако в ряде исследований авторы не смогли добиться положительного результата после внутритканевого введения интерферона [11,17].

В профилактике и лечении келоидных и гипертрофических рубцов очень популярны мази, содержащие гепарин и луковый экстракт. Их терапевтические эффекты, тем не менее, по-прежнему спорны и механизмы действия до конца не изучены [39].

Как известно, антагонисты кальция, действуя на кальциевые каналы L-типа гладкомышечных клеток сосудов микроциркуляторного русла (в частности артериол), предотвращают их вазоконстрикцию, индуцированную норадреналином и эндотелином. Ковалевский А.А. (2005) на основе наблюдения и лечения 245 больных после ожоговой травмы доказал клиническую эффективность применения верапамил – содержащей мази для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов. Пути доставки верапамила в рубцовую ткань автор рекомендовал лекарственный фонофорез в сочетании с втиранием мази в зону поражения на протяжении курса лечения [6].

С.В. Ключарева, О.С. Нечаева, И.Г. Курганская (2009) в своём исследовании использовали препарата – гель «Эгаллохит» («Галадерм»), который содержит 10% эпигаллокатехин-3-галлата и селективного лазерного прибора «Яхрома-Мед» для лечения патологического рубцевания тканей. Действие этой комплексной терапии обусловлено



свойствами катехинов, которые модулируют ангиогенез, подавляют чрезмерный синтез коллагена фибробластами и избирательными действиями лазера, который генерирует одновременно излучение двух длин волн: зеленой (511 нм) и желтой (578 нм), на сосудистые или пигментные дефекты кожи с минимальным повреждением окружающей ткани [7].

Косметический камуфляж - красители для кожи головы, цветные лаки для волос, кератиновые микроволокна, макияж для бровей

Полупостоянная микропигментационная татуировка - особенно эффективна для бровей, но может использоваться для имитации волос.

Искусственные заменители волос - частичные или полные парики, накладные брови, накладные ресницы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время растет частота бытовых травм, вследствие уплотнения и роста населения городов и нарушения техники безопасности предметов обихода. К примеру каждый год, почти 11 миллионов человек в мире получили ожоги такой степени тяжести, что потребовалась медицинская помощь. Глубокие ожоги волосистой части встречаются у 15% больных, получивших термическую травму. При этом рубцевание или аутодермопластика ожоговых ран влекут за собой, как правило, утрату волос (А.А.Алексеев, 2016). Возникающее в результате облысение является одним из наиболее трагичных последствий перенесенной ожоговой травмы. Алопеция (облысение) различной площади и локализации, представляя собой грубый косметический дефект, может вызывать у пациентов невротические расстройства, психические переживания с переходом в депрессию, снижает их трудоспособность, ограничивает коммуникативности (В.Б.Гельфанд, 2016). До недавнего времени лечение рубцовых облысений представляло собой нерешенную проблему. Применявшиеся ранее хирургические методы их устранения были не эффективными. Например, поэтапное иссечение полосы рубцов с ушиванием краев не позволяло ликвидировать большие по площади участки облысения. (R. Vambauer et al. 2013, J. Schwartz, N. Aquietal. 2016) Частые операции (лоскутная пластика и эспандерные методы) не доступны в виду высокой себестоимости и малой эффективности.

При рубцовой алопеции отмечается трансформация кожных структур и замещение коллагеновыми волокнами. В последующем при формировании окончательного рубца отмечается прорастание кровеносными сосудами. Интенсивность замещения и наличие воспалительного процесса определяет степень пролиферации рубца (нормо, гипо, гиперпрофический).

Разработано устройство для забора волосяных графтов. Устройство состоит из двух взаимокомбинированных частей: ручного инструмента с электроприводом для выполнения хирургической операции и вакуумного отсоса с электромеханическим приводом. Получен предварительный патент на разработку. Предварительные результаты доклинических исследований показали, что устройство прекрасно подходит для проведения забора волосяных графтов, в дальнейшем планируются исследования по имплантации донорские фолликулярных единиц в рубцово-измененную ткань.



Усовершенствован способ местной анестезии, который пригоден для забора волосных графтов, а также планируется использовать его в дальнейшем при проведении имплантации графтов в реципиентную зону.

Установлено, что применение разработанной установки при заборе графтов при рубцовой алопеции является безопасным, и отвечает требованиям ГОСТ. При этом побочные эффекты от применения устройства отсутствуют. На этом основании, установка может быть рекомендована для использования при заборе графтов с донорской зоны, а так же при имплантации в реципиентную зону.

References:

1. Альтшулер Е.М, Гнедь М.А. Артеменко Л.А Устранение тяжелых приводящих контрактур плечевого сустава лоскутами широчайшей мышцы спины // Комбустиолог. – 2017.- №59. –С. 60.
2. Богомолова Е. Б., Мартусевич А. К., Клеменова И. А. и соавт. Применение современных методов визуализации в оценке состояния и прогнозировании развития патологических рубцов// Журнал «Медицина» - 2017.- № 3. -С. 58-75
3. Брагина И. Ю., Алтухова Т. Н. Физиотерапия рубцов: обзор современных технологий// Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2009. – N 5. – С. 30-38
4. Гуллер А. Е., Шехтер А. Б. Рубцыкожичеловека: диагностика, основанная на морфологических данных// Экспериментальная и клиническая дерматокосметология: научно-практический журнал. - 2005. - N6. - С. 11-16
5. Исламов Р.А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных // Вестник КазНМУ. - 2016. - №1. – С. 491
6. Карапетян Г.Э., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Соловьева Н.С., Назарьянц Ю.А., Василена Е.С., Маркелова Н.М., Кузнецов М.Н., Арапова В.А., Гуликян Г.Н. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов // Фундаментальные исследования. – 2013. - №3 –С. 70-73.
7. Ключарева С.В., Нечаева О.С., Курганская И.Г. Патологические рубцы в практике дерматокосметолога – новые возможности терапии препаратом «Эгаллохит» («Галадерм») // Вестник Эстетической Медицины.-2009; -№2. –С. 1-8
8. Ковалёва Л. Н. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2016. -№ 1-4. –С. 188-198.
9. Ковалевский А.А., Федотов В.К., Пилипенко П.Г., Долгих В.Т. Лечение больных с послеожоговыми гипертрофическими и келоидными рубцами// Бюллетень сибирской медицины. – 2008 -№4. -С.70-77.
10. Розломий, В.Л. Влияние интерлейкина-1 бета на регенерацию эпидермиса при заживлении кожных ран на фоне иммуносупрессии// Дис. кандидата медицинских наук: 03.03.04, 14.03.03. – Санкт-Петербург. -2011. –с. 150.
11. Савельев В.С. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т.// под ред. Савельев В.С., А.И. Кириенко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2008. – Том I. –с. 864.



12. Филиппова О.В., Красногорский И.Н., Афоничев К.А., Баиндурашвили А.Г. Структурные изменения и клеточные реакции в послеожоговой рубцовой ткани у детей // Клиническая дерматология и венерология. – 2014 - № 5. – С. 21-30
13. Филиппова О.В., Афоничев К.А., Красногорский И.Н., и др. Клинико-морфологические особенности сосудистого русла гипертрофической рубцовой ткани в разные сроки ее формирования // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2017. – Т. 5. – Вып. 3. – С. 25–35. doi: 10.17816/PTORS5325-369.
14. Фисталь Н.Н. Профилактика и лечение послеожоговых рубцов // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. - Том 13, - Випуск 1(41). – С. 224-227
15. Черняков А.В. Профилактика и лечение патологических рубцов в хирургической практике / РМЖ. – М. - 2017. - № 27. - С. 1–1.
16. Шаробаро В.И., Мороз В.Ю., Юденич А.А., Ваганова Н.А., Гречишников М.И., Ваганов Н.В. Пластические операции на лице и шее после ожогов // Клиническая практика. – 2013. - № 4(16). – С. 17-21.
17. Шаробаро В.И., Романец О.П., Гречишников М.И., Баева А.А. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов. // Хирургия. – 2015. - № 9. – С. 85-90
18. Шнайдер Д. А., Дробышева К. О. Метод коррекции ранних и длительно существующих гипертрофических и келоидных рубцов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. - № 10 (3). – С. 558–560.
19. Abdullahi A. Amini - Nik S. Jeschke M. G. Animal models in burn research // Springer Basel. – 2014. DOI 10.1007/s00018-014-1612-5.
20. Amini-Nik S, Glancy D, Boimer C, Whetstone H, Keller C, Alman BA (2011) Pax7 expressing cells contribute to dermal wound repair; regulating scar size through a beta-catenin mediated process // Stem Cells. doi:10.1002/stem.688.
21. Bielefeld KA, Amini-Nik S, Whetstone H, Poon R, Youn A, Wang J, Alman BA. Fibronectin and beta-catenin act in a regulatory loop in dermal fibroblasts to modulate cutaneous healing // J Biol Chem. -2011.- № 286(31). –P. 27687–27697. doi:10.1074/jbc.M111.261677.
22. Blit PH, Jeschke MG. Keloids: what do we know and what do we do next? // Transl Res. - 2012. – № 159(3). –P. 173–174. doi:10.1016/j.trsl.2011.11.007.
23. Branski LK, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, Sanford AP, Herndon DN (2009) Emerging infections in burns // Surg Infect (Larchmt) . -2009. -№ 10(5). –P. 389–397. doi:10.1089/sur.2009.024.
24. Campelo AP, Campelo MW, Britto GA, Ayala AP, Guimaraes SB, Vasconcelos PR. An optimized animal model for partial and total skin thickness burns studies // Acta Cir Bras. - 2011.-№ 26(Suppl 1). –P. 38–42 pii: S0102-86502011000700008.
25. Dahiya P. Burns as a model of SIRS // Front Biosci. -2009. - № 14 –P. 4962–4967. pii: 3580.
26. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies // Mol Med. -2009. -№ 17(1–2). –P. 113–125. doi:10.2119/molmed.2009.00153.



27. Gold M.H., Berman B., Clementoni M.T., Gauglitz G.G., Nahai F., Murcia C. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1-evaluating the evidence // *Dermatol Surg.* -2014. - Vol. 40. - № 8. -P. 817-824.
28. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, Branski LK, Gauglitz GG, Mlcak RP, Herndon DN. Pathophysiologic response to severe burn injury // *Ann Surg.* -2008. -№ 248(3) -P. 387-401. doi:10.1097/SLA.0b013e3181856241.
29. Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG. Pathophysiology of burns // *Wien Med Wochenschr.* -2009. -№ 159(13-14). -P. 327-336. doi:10.1007/s10354-009-0651-2.
30. Kraft R, Herndon DN, Al-Mousawi AM, Williams FN, Finnerty CC, Jeschke MG. Burn size and survival probability in paediatric patients in modern burn care: a prospective observational cohort study// *Lancet.* -2012. -№ 379(9820). - P. 1013-1021. doi:10.1016/S0140-6736(11)61345-7.
31. Lee J.H., Kim S.E., Lee A.Y. Effects of interferon-alpha2b on keloid treatment with triamcinolone acetonideintralesional injection // *Int. J. Dermatol.* - 2008. - №47.- P. 183-186.
32. Lee K.Ch., Dretzke J., Grover L., Logan A. and Moiemmen N. A systematic review of objective burn scar measurements // *Burns & Trauma.* -2016.-№ 4. - P. 14. DOI 10.1186/s41038-016-0036-x
33. Liu W. Surgery and chemotherapy of keloids/Materials of the 5-th Japan Scar Workshop. - Tokyo: (S.i.). - 2010. - P. 1- 2.
34. Marshall AH, Brooks NC, Hiyama Y, Qa'aty N, Al-Mousawi A, Finnerty CC, Jeschke MG. Hepatic apoptosis postburn is mediated by c-Jun N-terminal kinase 2 // *Shock.* -2013. -№ 39(2) -P. 183-188. doi:10.1097/SHK.0b013e31827f40ab.
35. Middelkoop E., Monstrey S., Van den Kerckhove E. The scars' therapy: new practical recommendations//*Вопросыреконструктивной и пластическойхирургии.* -Март. 2013. - № 1 (44). -P. 56-60
36. Mustoe T.A., Cooter R.D., Gold M.N., Hobbs F.D., Ramelet A.A., Shakespeare P.G., Stella M., Teot L., Wood F.M., Ziegler U.E. International advisory panel on scar management // *Plast. Reconstr. Surg.* - 2002.- № 110.- P. 560-571.
37. Mutalik S. Treatment of keloids and hypertrophic scars // *Indian J DermatolVenereolLeprol.* - 2005.-№ 71. -P. 3-8.
38. Oshimori N, Fuchs E. Paracrine TGF-beta signaling counterbalances BMP-mediated repression in hair follicle stem cell activation // *Cell Stem Cell.*-2012. -№ 10(1). -P. 63-75. doi:10.1016/j.stem.2011.11.005.
39. Pikula M, Żebrowska ME, Pobołocka-Olech L, Krauze-Baranowska M, Sznitowska M, Trzonkowski P. Effect of enoxaparin and onion extract on human skin fibroblast cell line - Therapeutic implications for the treatment of keloids // *Pharm Biol.* - Feb.2014. - Vol. 52.- № 2. - P. 262-267.
40. Seok J., co-authors. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases // *ProcNatlAcadSci.*-2013.- USA. -№ 110(9). -P. 3507-3512. doi:10.1073/pnas.1222878110.
41. VieraH., Amini S, Valens W., Berman B. Innovative therapies in the treatment of keloids and hypertrophic scars// *JClinAesthetDermatol.*- 2010. -№ 3, 5. -P. 20-26



42. Williams FN, Herndon DN, Hawkins HK, Lee JO, Cox RA, Kulp GA, Finnerty CC, Chinkes DL, Jeschke MG. The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center //Crit Care. -2009. -№ 13(6). - R183. doi:10.1186/cc8170.
43. Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response //ClinPlastSurg. -2009. -№ 36(4) -P. 583-596. doi:10.1016/j.cps.2009.05.001.
44. Wong VW, Sorkin M, Glotzbach JP, Longaker MT, Gurtner GC. Surgical approaches to create murine models of human wound healing // J Biomed Biotechnol. - 2011. -P. 969618. doi:10.1155/2011/969618/