

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Ставропольский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ВЛАДИМИРОВА ОКСАНА ВЛАДИМИРОВНА**

**ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ  
С ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫМ ПРОГНОЗИРОВАНИЕМ РАЗВИТИЯ  
ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РУБЦЕОБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕ ТРАВМ  
И ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

3.1.9. Хирургия

3.1.11. Детская хирургия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Лаврешин Петр Михайлович

доктор медицинских наук, профессор

Минаев Сергей Викторович

Ставрополь – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	19
1.1. Виды рубцов, классификации.....	19
1.2. Диагностика рубцовой ткани .....	30
1.3. Ультразвуковые и гистологические исследования рубцовой ткани.....	34
1.4. Методы профилактики и лечения рубцов.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
2.1. Дизайн и объект исследования.....	56
2.1.1. Этапность изучения и внедрения методов профилактики развития и лечения патологических рубцов.....	58
2.1.2. Методология исследования.....	59
2.2. Определение риска развития патологических рубцов.....	63
2.3. Методы исследования, применяемые для оценки роста и развития патологических избыточных рубцов .....	64
2.3.1. Ультразвуковое исследование формирующегося рубца в динамике.....	65
2.3.2. Дерматоскопия в динамическом наблюдении развития и созревания рубца.....	66
2.3.3. Гистоморфометрические и иммуногистохимические методы исследования рубцовой ткани .....	66
2.4. Методы динамического наблюдения пациентов с риском развития патологических рубцов и в процессе комплексного лечения с применением дистанционных и современных цифровых технологий .....	72
2.4.1. Персонафицированная амбулаторная карта пациента.....	72
2.4.2. Дистанционное динамическое наблюдение в приложении для мобильных устройств «Дневник рубца».....	76

2.5. Методы профилактики развития патологических рубцов.....	83
2.5.1. Метод применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и потока холодной плазмы у пациентов с ожоговой травмой .....	84
2.5.2. Метод применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и потока холодной плазмы у пациентов с оперативными вмешательствами на туловище и конечностях.....	87
2.6. Комплексная программа лечения патологических рубцов .....	91
2.7. Статистическая обработка материала .....	95
ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ).....	97
3.1. Шкала определения риска развития патологических рубцов.....	97
3.2. Определение риска образования патологических рубцов в послеоперационном периоде.....	116
ГЛАВА 4. ОПИСАНИЕ МЕТОДА ИНВАЗИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ .....	124
4.1. Метод применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и потока холодной плазмы у пациентов с ожоговой травмой.....	128
4.2. Метод применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и потока холодной плазмы у пациентов с оперативными вмешательствами на туловище и конечностях.....	132
4.3. Определение эффективности используемого метода профилактики.....	135
ГЛАВА 5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ РУБЦАМИ.....	175
5.1. Факторы, определяющие сроки начала лечения патологических рубцов .....	175
5.2. Комплексная программа лечения патологических рубцов.....	181

5.3. Оценка эффективности клинического применения комплексной программы лечения .....	184
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	230
ВЫВОДЫ.....	249
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	252
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	253
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	254
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	256
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	295
Приложение 1. Шкала определения риска развития патологического рубца (в баллах) .....	295
Приложение 2. Шкала субъективной и объективной оценки рубца (POSAS) .....	297

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Основываясь на данных ВОЗ, каждый год в мире различным оперативным вмешательствам подвергается более 100 млн человек. Впоследствии у 4–10% отмечено развитие патологических избыточных рубцов, а при ожогах такие последствия наблюдаются более чем у 15% пациентов [273].

В течение последних десяти лет отмечено увеличение количества пациентов после травм и операций, обращающихся именно с патологическими (гипертрофическими и келоидными) рубцами, особенно среди пациентов детского и молодого трудоспособного возраста.

Частота развития избыточных патологических рубцов в общей популяции составляет от 4,5 до 16% в разных регионах мира [273]. Кроме того, количество пациентов, обратившихся в лечебные учреждения с рубцовыми дефектами кожи, составляет в среднем 22–25%. Особенно часто патологические избыточные рубцы формируются у больных трудоспособного возраста (более 80% – пациенты 10 - 55 лет) [213]. Возникновение избыточных рубцов может приводить к инвалидизации, развитию нервно-психических расстройств и стойкой нетрудоспособности [77, 136, 172, 178, 229].

Ведение пациентов с патологическими видами рубцов является медицинской и во многом хирургической проблемой в разных возрастных группах. На сегодняшний день становится все более актуальной роль профилактики и консервативного лечения рубцов в сравнении с хирургическим лечением и реконструктивными операциями [35, 74, 99, 250, 268]. В литературе описаны разнообразные методики коррекции рубцово-измененных тканей, но при этом оценить эффективность этих воздействий на данный момент можно используя в основном отслеживание динамики конкретных клинических проявлений и жалоб пациентов [109, 120, 249, 291, 327].

При оценке развития патологических рубцов в современной практической медицине чаще всего применяют различные шкалы, включающие оценку наиболее стандартных для всех патологических рубцов клинических симптомов: окрас рубца, рельеф поверхности, консистенция и жалобы пациента [11, 168, 265, 288]. При этом с практической точки зрения оценка патологического процесса развития соединительной ткани в месте повреждения только по нескольким клиническим признакам не может дать даже относительно точного представления о течении процесса рубцеобразования. В связи с этим продолжает расти значимость комплексного разнопланового подхода в диагностике с применением, при необходимости, инвазивных методов, таких как гистологическое и гистохимическое исследования, и неинвазивных, используемых рутинно и широко в клинической практике – ультразвуковых и эпилюминисцентных микроскопических методов исследования в сочетании с клиническими и субъективными данными. Несмотря на интенсивный прогресс в области диагностических методов и технических ресурсов, одним из наиболее точных методов, дающих достоверную диагностическую информацию о рубцовом процессе, остается гистологическое и гистохимическое изучение соединительной ткани рубца [176, 216, 282]. Однако из-за инвазивности данных исследований в клинической практике предпочтение отдается малоинвазивным и нетравматичным методам с высоким уровнем информативности. Кроме того, выявление факторов риска и пейсмейкеров развития патологического рубца дает возможность своевременно, целенаправленно и персонафицированно использовать меры профилактики и таким образом снижать риск развития избыточных рубцов [11, 168, 265].

В настоящее время известны различные методы профилактики и лечения рубцов, однако их эффективность имеет ограниченный характер [61, 149, 169, 254, 284, 300, 314, 327] ввиду некоторых причин: отсутствия целостного представления о комплексе патогенетических механизмов развития рубцовых деформаций [28, 87, 115, 165, 227, 257, 270, 324, 339], вариабельности процесса рубцеобразования [196], недостаточного применения современных методов

диагностики, сложности прогнозирования процессов рубцевания [26, 103, 216, 297, 316, 327]. Использование методов лечения, не учитывающих особенностей строения и вида патологического рубца и стадии его развития, в большинстве случаев ведет к рецидивам и продолжающемуся росту соединительной ткани или не приводит к клинически значимому эффекту [70, 96, 105, 113]. То есть на сегодняшний день остается большое количество открытых и нерешенных вопросов, обуславливая актуальность темы диссертационной работы.

### **Степень разработанности темы исследования**

На данный момент сохраняется высокая частота встречаемости патологических избыточных рубцов после травм и операций, составляя в общей популяции до 16%, наиболее часто наблюдаясь в трудоспособном и детском возрасте. Так как не у всех пациентов развиваются патологические рубцы, нет единой эффективной и применимой в рутинной практике хирургов, травматологов и других специалистов хирургического профиля схемы выявления риска развития избыточных рубцов и стандарта профилактики и лечения. Отсутствие стандартов приводит к существованию множества методик консервативной терапии патологических рубцов, показывающих свою эффективность только в отдельных наблюдениях. С учетом проведенных исследований патогенеза развития гиперплазии соединительной ткани стали появляться средства коррекции рубцов, обоснованные патогенетически, но на данный момент по-прежнему не объединенные в схему, позволяющую охватить максимальное количество звеньев патогенеза. Развитие неинвазивных методов исследования тканей, таких как УЗИ и дерматоскопия, позволяет на данный момент использовать их для динамического наблюдения пациентов после операций и травм и своевременно диагностировать развитие патологического рубца, не применяя инвазивные методики с гистологическим исследованием. На сегодняшний день эти методы используются редко и требуют разработки стандартов оценки рубцовых изменений. Внедрение в современную медицину инновационных

технических разработок, широко на данный момент не применяемых, расширяет возможности динамического наблюдения пациентов на амбулаторном этапе, в том числе дистанционно.

### **Цель исследования:**

Улучшение результатов лечения пациентов с хирургической патологией, травмами и ожогами путём выявления риска развития патологического рубцеобразования и персонализированного применения противофиброзных лечебно-профилактических комплексов, повышающих качество жизни больных в разных возрастных группах.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить основные причины развития патологических рубцов после травм и оперативных пособий в возрастном аспекте.
2. Создать и внедрить программный комплекс для ЭВМ по выявлению и прогнозированию риска развития патологических рубцов.
3. Разработать концепцию и тактику наиболее оптимального хирургического закрытия ран как основы профилактики патологического рубцеобразования.
4. Определить эффективность использования обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (ОТА) в сочетании с холодным плазменным потоком в качестве средства стимуляции регенерации и профилактики патологического рубцеобразования при интраоперационном применении.
5. Разработать оптимальный диагностический комплекс, позволяющий выявить развитие патологического рубца в послеоперационном периоде для назначения своевременного противорубцового лечения.
6. Обосновать и провести оценку эффективности тактики комплексного лечения патологических рубцов.

7. Провести сравнительный анализ эффективности различных методов лечения патологических рубцов.

8. Разработать персонифицированную систему динамического дистанционного наблюдения пациентов после ожогов и оперативных вмешательств в рамках восстановительного лечения и реабилитации.

### **Научная новизна исследования**

Впервые изучены и выявлены основные причины развития патологических рубцов в различных возрастных группах.

Впервые разработана схема выявления риска развития избыточных патологических рубцов после травм и оперативных вмешательств, применимая в клинической практике.

Впервые разработан комплекс эффективных патогенетически обоснованных мер по профилактике и лечению патологических рубцов в группах риска в возрастном аспекте.

Впервые разработан персонифицированный алгоритм ведения пациента из группы риска по профилактике и лечению патологических рубцов в рамках восстановительного лечения и реабилитации после травм и операций.

Впервые разработана оптимальная тактика хирургического закрытия операционных ран с применением методов физического и биологического воздействия, которая позволяет минимизировать риск развития патологических рубцов.

Впервые разработан метод аутодермопластики в сочетании с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и холодной плазмы для стимуляции регенерации тканей и снижения риска развития патологических рубцов.

Впервые доказана эффективность использования обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в сочетании с воздействием потока холодной плазмы в качестве средства неагрессивной стимуляции регенерации при интраоперационном применении.

Впервые проведена сравнительная оценка методов хирургического вмешательства в плане профилактики формирования патологических рубцов в группах риска.

Впервые обоснованы сроки и методы эффективной профилактики и раннего консервативного лечения патологических рубцов.

Впервые разработана оптимальная индивидуальная программа динамического длительного наблюдения пациентов с использованием программного обеспечения, в том числе дистанционного, в виде приложения для мобильных устройств.

Впервые разработан метод комплексного лечения патологических рубцов с применением топических средств, инъекций озонированного раствора, физиотерапевтического воздействия и компрессии.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Разработанный метод выявления риска развития патологических рубцов после травм и операций с использованием программы для персонального компьютера позволит персонифицированно подходить к тактике профилактики гиперплазии и последующего лечения пациента. Данный метод является удобным в использовании, неинвазивным, не требующим значимых специальных навыков от врача и дополнительного технического оснащения и экономит время и врачебные ресурсы на проведение диагностики, что позволит снизить затраты.

Разработанный метод проведения профилактики патологического рубцеобразования является эффективным и снижает риск развития избыточных рубцов после оперативных вмешательств и травм, что ведет к снижению процента инвалидизации и качества жизни пациента, улучшает удовлетворенность пациента лечением и снижает затратность на проведение реабилитации и восстановительного лечения.

Разработанные компьютерные программы динамического наблюдения пациента в рамках амбулаторного наблюдения после операций и травм при риске развития патологического избыточного рубца позволяют реализовать персонифицированный подход к ведению пациента, повышают доступность медицинской помощи и снижают трудозатратность и время на проведение диагностических процедур и динамического наблюдения.

Разработанная схема комплексного консервативного лечения патологических избыточных рубцов позволяет эффективно проводить реабилитацию и восстановительное лечение с минимизацией последствий травм и операций, ускорять выздоровление и снижать риск инвалидизации и ухудшения качества жизни, быстрее восстанавливать трудоспособность и социальную адаптацию пациентов.

### **Методология и методы исследования**

Диссертация представляет собой научно-прикладное исследование, решающее задачи определения риска развития избыточных рубцов после травм и операций, определения эффективности и целесообразности профилактики и раннего комплексного персонифицированного лечения патологического рубцеобразования, определения эффективности применения современных высоких технологий для диагностики и динамического наблюдения пациентов в процессе реабилитации и восстановительного лечения.

Дизайн исследования основан на ретроспективном и проспективном исследовании пациентов с травмами и заболеваниями, требующими хирургического лечения, и пациентов с патологическими рубцами после перенесенных ранее травм и оперативных вмешательств.

Объект исследования: 794 пациента на всех этапах исследования с хирургическими патологиями, травмами и ожогами 2–3-й степени, нуждающихся в хирургическом лечении и с развивающимися незрелыми избыточными патологическими рубцами. В проспективное исследование включен 291

пациент. Используются методы исследования, направленные на выявление риска развития патологического избыточного рубцеобразования, на оценку эффективности профилактики и лечения патологических рубцов у пациентов обоего пола различных возрастных групп от 12 до 55 лет.

Клинические базы: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница №2» г. Ставрополя, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница» г. Ставрополя.

Методы обследования: клинический, лабораторный (биохимический, гистохимический, гистологический, иммунологический), инструментальный (УЗИ, дерматоскопия), регистрация данных о состоянии пациентов на этапах исследования и лечения (динамическая оценочная шкала в программе для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубцы» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020661221 от 18.09.2020), приложении для мобильных устройств «Дневник рубца» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019666850 от 16.12.2019), программе для ЭВМ «Шкала оценки риска развития патологического рубца» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021614200 от 19.03.2021).

Для определения риска развития патологических рубцов, оценки динамики заживления и формирования рубцовой ткани, оценки эффективности профилактики и определения сроков начала лечения избыточных рубцов и его эффективности использовали следующее оборудование: гематологический анализатор «Sysmex КХ-21», счетчик гематологический, микроскоп «Биолам

Р-11», фотометр фотоэлектрический КФК-3. ПЦР проводилась на оборудовании iCycler IQ5 – определение Herpes simplex virus I, II types (генотип); Herpes 6 типа HHV6 (колич.); Cytomegalovirus (колич.); Parvovirus B19, вирус Эпштейна – Барр (колич.). Выполнялось микроскопическое исследование в нативных или окрашенных мазках, использован иммуноферментный планшетный спектрофотометр (ридер) «Stat Fax 2100» с набором светофильтров для определения оптической плотности исследуемого раствора в лунках стандартного планшета; встряхиватель-термостат «Stat Fax 2200», комплексная ИФА-лаборатория: спектрофотометр модель «680 Био-Рад», вошер – PW40 «Био-Рад», шейкер-термостат (встряхиватель), биохимический автоматический анализатор «SAPPHIRE 400». Иммуногистохимические тесты выполнялись на иммуногистостейнере Leica Bond MAX с использованием системы детекции Bond Polymer Refine Detection, центрифуга ARMED CH80-2S, габариты (Д×Ш×В): 300×280×270 мм, скорость: 100–4000 об/мин, вместимость: 12 шт.

Методы использованного статистического анализа:

- Статистический анализ различий показателей ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: t-критерий Стьюдента).
- Оценка зависимости вероятности показателя – ROC-анализ ( $p < 0,001$ ).
- Статистический анализ различия в исходах и рисков – Кокса – Мантеля ( $p = 0,0110$ ).
- Сравнительный анализ сроков заживления – U-критерий Манна – Уитни.
- Частота развития признака – хи-квадрат Пирсона.
- Анализ временных динамик – критерий Фридмана.
- Статистический корреляционный анализ – расчет  $\tau$  Кендалла.
- Анализ изменения изучаемого показателя – Q-критерий Кохрена.

## Положения, выносимые на защиту

1. Применение методов определения риска развития патологических избыточных рубцов после травм и оперативных вмешательств с использованием программы для ПК «Шкала оценки риска развития патологического рубца» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021614200 от 19.03.2021) позволяет уже во время первичного осмотра выявить пациентов, требующих проведения профилактики избыточного рубцеобразования, и в дальнейшем снизить частоту развития патологических рубцов и предотвратить снижение качества жизни.

2. Метод проведения ранней профилактики развития патологических избыточных рубцов в группе риска с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и обработки раны потоком холодной плазмы во время и после оперативного вмешательства позволяет снизить частоту развития избыточных рубцов, уменьшить сроки заживления ран, сократить сроки стационарного лечения и периода восстановительного лечения.

3. Использование современных компьютерных технологий для динамического персонифицированного наблюдения за пациентами после травм и операций в виде программы для ПК «Диспансерная карта раны-рубцы» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №020661221 от 18.09.2020), разработанной для врача, и приложения для мобильных устройств «Дневник рубца» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019666850 от 16.12.2019) для пациентов позволяет увеличить вовлеченность пациента в процесс лечения и реабилитации, сокращает количество посещений пациентом врача на консультации в период восстановительного лечения и дает возможность проводить отдельные периоды наблюдения в дистанционном формате с получением информации о динамике заживления и развития рубца в удобном для врача виде – оценочные баллы по шкале и их графическое отображение, что уменьшает время на анализ информации.

4. Использование комплекса оценки развития рубцовой ткани после травм и оперативных вмешательств на основании данных приложения для мобильных устройств «Дневник рубца» и «Диспансерной карты раны-рубцы», УЗИ и дерматоскопии дает возможность определить необходимость проведения раннего комплексного лечения формирующихся избыточных рубцов в условиях как стационара, так и амбулаторно без применения дополнительного оборудования.

5. Применение комплексной ранней консервативной терапии развивающихся патологических рубцов: воздействие на область рубца потоком холодной плазмы, инъекции микродоз озонированного физиологического раствора по периметру рубца, электрофорез с ферментами из раствора, ультрафонофорез с комбинированным гелем (алантоин, цепалин, гепарин), применение мази триамцинолона ацетонида 0,1%, ношение давящей эластической повязки на области рубца или компрессионного пластыря в сочетании с нанесением топического геля, содержащего алантоин, цепалин и гепарин 2 раза в день, аппликации на область рубца из смеси раствора диметилсульфоксида (dimethyl sulfoxide) и вещества гиалуронидазы 64 УЕ, – позволяет быстро и эффективно снизить интенсивность роста рубца, ускорить его созревание, повысить эластичность, уменьшить физический дискомфорт, улучшить эстетические характеристики рубца и качество жизни пациента, сократить сроки снижения нетрудоспособности, возникающей из-за растущего патологического рубца.

### **Степень достоверности исследования**

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным объемом клинических наблюдений (в проспективном исследовании 291 пациент с хирургическими патологиями, ожогами и травмами, требующий хирургического лечения и с развивающимися патологическими избыточными рубцами), валидными методами диагностики, последующим применением совре-

менных методов статистической обработки. Статистическая обработка данных проводилась с использованием STATISTICA v.10.0. (StatSoft, Россия) и StatTech v. 2.1.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Личный вклад автора**

Автором лично определены и сформулированы цели и задачи, составлен план и разработаны этапы программы исследования, проведен сбор исходных данных. При проведении обследования пациентов автором использованы собственные разработки и модифицированные им методики. Не менее 90% пациентов, включенных в исследование, обследованы и пролечены автором. Статистический анализ данных проведен при непосредственном участии автора в не менее чем 90% расчётов. Анализ, расшифровка, обоснование результатов, формулировка выводов проведены автором самостоятельно.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования в виде теоретических и практических методик применяются в клинической работе хирургических и травматологических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница №2» г. Ставрополя, государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя, государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя, государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская

клиническая больница» г. Ставрополя, государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер». Результаты исследования используются в учебных программах федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации и апробация результатов работы**

По теме диссертации опубликовано 44 научные работы, в том числе 30 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных работ, включая 4 патента на изобретение РФ, 3 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены: на XII съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015); IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием (Ярославль, 2016); Международной научно-практической конференции «Медицинская профилактика, реабилитация и курортная медицина на рубеже III тысячелетия» (Ставрополь, 2016); Конференции хирургов Юга России (Ростов-на-Дону, 2016); 25-й Ежегодный Конгресс Пан арабской ассоциации хирургов (Иордания, Амман, 2017); 14-й Международный Конгресс кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов (Турция, Анталия, 2018); 9-й Национальный педиатрический конгресс (Турция, Адана, 2018); Краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Краснодар, Россия, 2018); Краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Краснодар, 2019); VIII Международной научной интернет-конференции (онлайн, Анапа, 2020); Краевой научно-практической онлайн-конференции «Актуальные во-

просы хирургии» (Краснодар, 2020); Конференция Института лазерной и эстетической медицины (онлайн, Индия, Германия, Великобритания, 2020); Конгресс Европейской ассоциации детских хирургов (Афины, Греция, 2021); Симпозиуме по морфологии ребенка в рамках конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021); Всероссийской научной конференции «Гистогенез, реактивность, регенерация тканей» (Санкт-Петербург, 2021); II Дальневосточном международном медицинском конгрессе (Хабаровск, 2021); Краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Краснодар, 2021).

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Виды рубцов, классификации

Актуальной научно-практической задачей современной медицины является необходимость предотвращения патологического рубцевания после ожогов, травм, хирургических вмешательств у всех возрастных групп [6, 17, 31, 35, 58, 61, 62, 63, 68, 77, 84, 103, 109, 116, 203, 217, 218, 327, 291, 338]. Несмотря на прогрессивное развитие методов лечения травматических ран и тактики послеоперационного ведения больных, отмечается устойчивый рост числа рубцовых поражений кожи, который не имеет тенденции к снижению [94, 97, 102].

Из литературных данных видно, что каждый год в среднем у 100 миллионов человек на планете развиваются рубцы после травм и хирургических манипуляций [327]. Согласно последним данным, частота патологического рубцевания после оперативных вмешательств составляет в среднем от 40 до 70 % [57; 68; 198], после ожоговых травм – 33–91% [98, 276].

Распространённость избыточных патологических рубцов, к которым относятся гипертрофические (ГР) и келоидные (КР) рубцы, находится на уровне от 4,5 до 16% в разных регионах мира [229]. Процент пациентов, обращающихся к специалистам по поводу патологических избыточных рубцов, составляет в среднем 22–25% [105]. Особенно часто они формируются у больных трудоспособного возраста (более 80% – 20–49 лет) [226] и могут приводить к инвалидизации, развитию неврологических и психологических расстройств, иногда и тяжелой депрессии, развитию стойкой нетрудоспособности [37, 127, 183, 203, 283].

Патологические рубцы вызывают серьезные функциональные нарушения: ограничение физической активности, снижение подвижности, возможны боль, дискомфорт, повышенная чувствительность, зуд [12, 39, 61, 100, 125,

185, 202, 211, 216, 280]. У пациентов с высокочувствительной психикой наличие рубцов на теле может стать причиной психоэмоциональных нарушений и привести к снижению качества жизни и социальным проблемам [39, 55, 64, 68, 71, 79, 117, 127, 162; 327].

Рубцы представляют собой фиброзные разрастания соединительной ткани, возникающие как результат неуправляемой репаративной регенерации [48, 91, 106, 266, 276]. Развитие рубцов в месте повреждения является результатом репаративных процессов глубоких кожных повреждений, представляющих собой нормальную защитную реакцию организма [66, 68, 93]. Рубцовая ткань имеет более низкие функциональные качества и неидентична физиологическим тканям в месте замещения [16].

К развитию рубца приводят повреждения различной этиологии, такие как раны травматического происхождения: колотые, резаные, ушибленные, скальпированные, огнестрельные и т.д. [11, 46, 53, 72, 83, 91]; различные факторы повреждения: механические, термические, химическое воздействие; инфекционные, токсические, воспалительные процессы и др. [1, 43, 46, 101, 218, 228].

Характер рубцов зависит от комплекса факторов, в первую очередь следует учитывать степень повреждения, активность и физиологичность механизмов, участвующих в процессе заживления [196, 226, 228], отсутствие нарушений микроциркуляторного русла и его развитость; наличия сопутствующих патологий; полноценности питания тканей; уровня инфицированности раны и др. [36, 55].

На склонность к образованию рубцов могут влиять: раса, возраст, половая принадлежность, поврежденная область тела, объем и вид повреждения, степень инфицированности и загрязнения раны, натяжение кожи против линий Лангера, генетические факторы, длительность иммунной реакции, лечебные процедуры и манипуляции [80, 218, 267].

На данный момент описано более 15 классификаций рубцовых изменений кожи, часть из которых в той или иной степени похожи друг на друга [58,

76]. А.Е. Резникова [82] выделяет две группы: физиологические (нормотрофические, атрофические) и патологические (ГР и КР). О.С. Озерская [63] предлагает деление всех рубцов на 2 основные группы: развившиеся в результате типовых патофизиологических реакций (1-я группа: гипотрофические, нормотрофические и атрофические рубцы) и возникшие в результате патологических процессов (2-я группа: КР). ГР автор ставит между 1-й и 2-й группами. А.Е. Белоусов классифицирует рубцовые деформации на линейные, дугообразные, фигурные, плоскостные; на глубокие и поверхностные; располагающиеся на открытых и на закрытых участках тела; на простые и патологические; на атрофические, ГР и КР [12].

В 2002 г. международная группа экспертов [192] классифицировала рубцы на зрелый, выстоящий над поверхностью интактной кожи, светлый, по консистенции значительно уплотнен, и незрелый, возвышающийся над поверхностью кожи, алого оттенка, болезненный. Т.А. Mustoe с соавторами [56] выделяют: незрелый рубец; линейный ГР (сформировавшийся впоследствии травмы или оперативного вмешательства); распространенный ГР (после ожогового повреждения); небольшой келоид; большой келоид.

На данный момент одной из актуальных является клинико-морфологическая классификация А.Б. Шехтера и А.Е. Гуллера [26, 114], основным принципом которой является разделение представлений о «клиническом типе рубца» и «виде рубцовой ткани». Авторы выделяют следующие виды изменений кожи: фиброзно-измененная дерма, нормотрофия, типичная и узловая гипертрофия и келоиды.

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра: атрофические поражения кожи (L90): L90.5 Рубцовые состояния и фиброз кожи; L90.6 Атрофические полосы (striae); Гипертрофические изменения кожи (L91): L91.0 ГР, КР, келоид; L91.8 Другие гипертрофические изменения кожи; L91.9 Гипертрофическое изменение кожи неуточненное [55].

В практическом здравоохранении чаще всего применяется принцип разделения патологических рубцов на следующие виды: нормотрофия, атрофические рубцы (АР) («минус ткань»); ГР (возвышаются над уровнем неповрежденной кожи – «плюс ткань», но ограничены областью повреждения); КР (возвышаются над уровнем неповрежденной кожи – «плюс ткань», но выходят широко за зону повреждения) [58, 61, 62, 91, 102, 197].

Нормотрофические рубцы в зрелом виде имеют цвет, близкий к физиологическому, не изменяют и не деформируют обычный рельеф поверхности кожи, с нормальной или сниженной чувствительностью и эластичностью [16, 38, 39, 62, 113]. Такие рубцы обычно не вызывают функциональных нарушений, значительно не отличаются от неповрежденных тканей по цвету и виду [39, 43, 101].

КР и ГР объединены в группу патологических рубцов [27, 58, 76, 270]. Общим признаком, объединяющим КР и ГР, является наличие избыточного внеклеточного матрикса (ВКМ), имеющего большой объем и выступающего над поверхностью кожи [37].

ГР, согласно определению Е. Реасок (в 1970 г.), это рубец, выступающий над поверхностью здоровой кожи, но не выходящий за пределы первичного повреждения [80], характеризующийся умеренной или слабой бугристостью блестящей поверхности, может иметь поперечные трещины или быть покрытым отшелушивающимся эпидермисом, от ярко-красного до физиологического цвета [6, 11, 48, 66], способен к инволюции [11, 113, 327], форма может варьироваться от узких линейных тяжей складок до объемных рубцовых массивов и полей [68].

ГР растут и созреванию в течение 6–12 месяцев от момента травмы [91]. Рост и развитие ГР, интенсивная красная окраска или цианоз, зуд, чувство парестезий и явления гиперкератоза являются характерными для ранних этапов, начиная с 5–6 месяца воспаление и рост замедляются и прекращаются, рубец бледнеет, происходит частичный регресс [39, 62, 180, 276].

ГР возникают в результате различных повреждений кожи, часто появляются в областях кожи, где отсутствуют волосяные фолликулы, в области шеи, груди, плеч, верхней части спины, ушных раковин и живота [262, 316]. Развитию гипертрофического рубца чаще всего способствуют такие факторы, как гиперергическая реакция тканей на повреждение, неблагоприятные условия для заживления раны, отсутствие профилактики после заживления [39]. По мнению исследователей, в формировании ГР основное значение имеют масштабы раневого дефекта и систематическая травматизация, особенно при расположении продольно относительно оси конечности в области сустава [47, 48, 68, 327].

Гипертрофические рубцы являются самым распространенным видом патологических рубцов (до 77%), после хирургических операций варьируется от 39 до 68%, а после ожогов – от 33 до 91% [98, 249, 276]. К.М. Вомбаро с соавторами приводит данные о 32–67% ГР и возрастании до 75% у детей, молодых взрослых и людей с пигментированной кожей [330]. В других исследованиях отмечается более низкий процент формирования ГР у пациентов: 6–19% ГР формируются после заживления раневого дефекта, согласно работе М.В. Араловой, А.А. Глухова [9], 17,2% – у пациентов детского возраста, участвующих в исследовании Е. Чипр с соавторами [125]. ГР являются функциональной проблемой, могут приводить к формированию контрактур и деформаций, часто развиваются синдактилии, микростомы, рубцы склонны к изъязвлениям и малигнизации [39, 62, 68, 225, 238, 323].

Наиболее сложным видом патологических рубцов можно считать КР [80, 128, 270, 300, 337], представляющий собой объемное образование незрелых форм соединительной ткани за пределами области повреждения, что связано с атипичными патофизиологическими процессами [140, 180], постоянно прогрессирующее, выходящее за пределы первичного повреждения. Риск рецидива КР очень высокий [39, 68, 226, 230, 273]. Неспособны к инволюции [11, 68]. Появляется через 1–3 месяца после заживления и может продолжаться в течение жизни, не созревая [6, 39, 68, 218].

КР представляет собой плотно-эластическое образование, с неровной, слегка морщинистой поверхностью, более плотное и толстое по краям, которое распространяется в окружающие ткани, но не отслаивается и не шелушится, на нем не развиваются трещины [39, 68]. Почти никогда не изъязвляются [68]. КР можно разделить на мелкие (менее 0,7 см) и крупные (более 0,7 см) [250].

Факторами риска развития КР являются травмы, реакции на инородное тело, инфекции и эндокринные дисфункции, повреждения [44, 297]. КР способны к спонтанному развитию [39, 90, 175].

Распространенность КР во всем мире варьируется в зависимости от этнической принадлежности: лица африканского или азиатского происхождения имеют более высокую вероятность, чем пациенты с более светлой пигментацией [76, 228] (приблизительно 19:1 в обследованных группах) [220]. Частота развития КР после оперативных вмешательств и травм кожи составляет, по разным данным, 4–10% [28, 294], 15% населения [257]. А.Ч. Часнойть с соавторами отмечают абсолютное преобладание пациентов молодого возраста [68].

Для разработки и внедрения дифференцированных методов лечения и профилактики рубцовых изменений необходимо понимание патогенеза ГР и КР [79, 83, 270, 316]. Однако исследователи отмечают недостаточную изученность патогенетических механизмов и необходимость уточнения влияния различных агентов на формирование рубцовой ткани [61, 70, 87, 115, 149, 160, 270, 324, 339]. В ответ на повреждения кожи активизируются нейрогуморальные механизмы, необходимые для восстановления гомеостаза организма путем восстановления целостности кожного покрова [15, 46, 55, 75]. Чем быстрее происходит заживление, тем выше шанс на образование эстетически приемлемых рубцов [75, 110].

Определены следующие основные этапы заживления раны: гемостаз и воспаление; пролиферация; реорганизация/репарация [1, 6, 62, 96, 113, 184;

204, 246]. Фаза гемостаза и воспаления – период сосудистых изменений и очищения раны от нежизнеспособных фрагментов [110, 244, 327]. Характерными для нее являются пять основных симптомов: гиперемия, отечность тканей, боль, локальная гипертермия, нарушение функции [51]. Продолжается около 72 часов [62].

По данным А.Е. Образцовой с соавторами [62], за счет дилатации сосудов и повышения проницаемости их стенок стимулируется миграция лейкоцитов в зону повреждения. Важной функцией макрофагов является идентификация антигена, иммуносупрессия, продукция иммунных медиаторов [42, 152]. Макрофаги оказывают крайне важное влияние на ход процесса продуцирования цитокинов и факторов роста [62], являются ресурсом факторов роста и медиаторов воспаления, таких как ТФР, притягивающих к зоне травмы фибробласты [145], присутствие которых в достаточном количестве необходимо для успешного заживления раны [13]. Фаза воспаления сопровождается процессами альтерации, экссудации, некролиза [52, 55].

Фаза пролиферации/регенерации, образования и созревания грануляционной ткани: ангиогенез, развитие грануляционной ткани, контрикция раны и ее эпителизация, развитие фибробластов, которые синтезируют коллаген [61, 110], длится в среднем 2–4 недели [62]. Первым этапом идет формирование грануляций, происходит активация неоангиогенеза и синтеза ВКМ, увеличивается апоптоз кератиноцитов [55]. Фибробласты скапливаются в зоне повреждения, окутывая ВКМ, который состоит из фибрина, фибронектина, витронектина и гликозаминогликанов [91]. Не зрелые грануляции состоят по большей части из коллагена III типа, который постепенно замещается на более зрелый и менее эластичный коллаген I типа [61].

В результате скопления в зоне повреждения факторов роста происходит активация пролиферации кератиноцитов и фибробластов. При участии ТФР- $\beta$ , ангиотропина и тромбоспондина во ВКМ начинают формироваться новые сосуды [91, 55]. Миофибробласты реализуют контракцию краев раны, сокращают площадь эпителизации [55, 91].

Приток кератиноцитов активирует тканевой фактор плазминогена и урокиназу, что ведет к увеличению количества рецепторов к урокиназе, что опосредованно стимулирует фибринолиз [55, 273]. R. Ogawa [266] отмечает, что натяжение краев раны способствует миграции кератиноцитов и эпителизации.

Фаза реорганизации рубца (от 6 до 12 месяцев, при КР возможно увеличение до нескольких лет) [55] включает перестройку ВКМ, апоптоз ненужных клеток, ремоделирование коллагена, выравнивание матрицы [62, 110]. Фибробласты продуцируют сократительные белки и компоненты ВКМ. Комплекс фибробластов, макрофагов и тучных клеток принимает непосредственное и активное участие в синтезе металлопротеиназ. В результате сохраняется баланс между синтезом и деструкцией излишка коллагена по принципу отрицательной обратной связи [55, 146, 154]. Интерфероны ограничивают процесс фиброобразования и угнетают продукцию фибробластами коллагена и фибронектина [91]. Эпителизация представляет собой миграцию кератиноцитов, которая идет со скоростью 1–2 мм/сут. Прочность и эластичность рубца обычно составляет лишь 70–80% показателей здоровой кожи, и рубцы больше склонны ко вторичному травмированию [91].

Основываясь на литературном и клиническом опыте, можно считать разделение процесса заживления ран на отдельные фазы весьма условным, так как процессы одной фазы переходят в другую, смешиваясь и продолжаясь [61]. Все фазы созревания тесно связаны друг с другом и оказывают влияние на окончательный результат заживления как в функциональном, так и в косметическом аспектах [109, 119].

Согласно мнению исследователей [28; 193; 245; 270], изменение баланса процессов синтеза и деградации коллагена в ходе формирования рубца ведет к развитию избыточного патологического рубца. Такие нарушения могут быть вызваны различными факторами, в том числе: усиленным синтезом коллагеновых волокон в течение длительного времени; влиянием активных факторов роста на чрезмерный ангиогенез, патологической пролиферацией фибробла-

стов, супрессией физиологического процесса деградации цитоплазматического матрикса; усилением активности ингибиторов ММП, что влечет за собой формирование избыточного коллагена и фибронектина; нарушением апоптоза раневых фибробластов на фоне супрессии белка p53, регулирующего в норме клеточный цикл.

Является доказанным тот факт, что при патологическом процессе в зоне повреждения, продукция коллагеновых волокон идет интенсивнее и длительнее. Основываясь на литературных данных, выработка коллагена в КР превышает физиологическую норму в 20 раз, а в ГР – в 3–7 раз [204, 208]. В КР количество поперечных связей коллагена в два раза больше числа таких связей в ГР, что и влечет за собой образование плотных коллагеновых пучков. Кроме того, уровни многих других компонентов ВКМ, таких как гиалуроновая кислота, фибронектин, тенасцин, повышены при обоих типах патологических рубцов [116, 241].

Исследователи считают, что факторы роста имеют важное значение в процессе развития патологических рубцов [228, 232, 241, 276]. Суперсемейство ТФР- $\beta$  состоит из трех изоформ (ТФР- $\beta$ 1, ТФР- $\beta$ 2 и ТФР- $\beta$ 3) [180, 251, 319]. Как полагают Y. Huang с соавторами [307], J.M. Nahn с соавторами [273], ТФР- $\beta$  сигнализируют через пару трансмембранных рецепторов серин-треонинкиназы, известных как рецепторы типа I и типа II, которые, в свою очередь, активируют внутриклеточные факторы транскрипции Smad для опосредования последующих сигнальных событий. ТФР- $\beta$  способствует синтезу компонентов ВКМ, включая коллаген [250], и пролиферации фибробластов, индуцирует дифференцировку фибробластов во время образования рубца и участвует в формировании рубца, регулируя фиброз и пролиферацию кератиноцитов [138]. Исследования показали, что нейтрализация ТФР- $\beta$ 1 и ТФР- $\beta$ 2, возможная с использованием антител против ТФР- $\beta$ 1/2 или экзогенного добавления ТФР- $\beta$ 3, уменьшает образование рубцов на коже без снижения прочности на растяжение раны [180]. J. Vorstenbosch с соавторами [320] подтверждают данные результаты.

В работе J.W. Penn, A.O. Grobbelaar отмечено, что суперсемейство ТФР-Р, особенно его три изоформы (ТФР- $\beta$ 1, ТФР- $\beta$ 2, ТФР- $\beta$ 3), выполняющие роль стимуляторов ангиогенеза, синтеза коллагена, пролиферации фибробластов, играют ведущую роль в формировании избыточных рубцов. Увеличение количества ТФР- $\beta$ 1 и ТФР- $\beta$ 2 ведет к гиперплазии соединительной ткани, ТФР- $\beta$ 3 выступает в роли хемоаттрактанта для макрофагов и нейтрофилов, стимулирует ангиогенез и рост грануляционной ткани, индуцирует производство ЭЦМ и подавляет его деградацию [276].

В.А. Shook с соавторами сообщают о перекрестном взаимодействии между миофибробластами и макрофагами во время восстановления кожи, указывая на роль адипогенных клеток в заживлении ран и рубцевании [254]. Однако точное значение макрофагов в формировании патологических рубцов до конца не изучено [255, 316]. Важное место, по мнению Т.А. Wynn с соавторами, во второй и третьей стадиях заживления ран занимают особые раневые макрофаги, значительное уменьшение популяции которых влечет за собой нарушение раневого процесса, задержку пролиферации фибробластов, а также нарушению ангиогенеза [335]. Е.В. Швецова с соавторами свидетельствуют о присутствии тучных клеток в такого рода повреждениях в повышенном количестве, что говорит об их участии в патогенезе рубцовой ткани [42].

Фибробласты могут играть более важную роль в рубцевании, чем было принято ранее [8, 28, 48, 232, 241, 242]. Так, аномальная пролиферация и активация фибробластов считаются основной характеристикой ГР [172, 207, 215]. Чрезмерное накопление и «сшивание» ВКМ приводят к увеличению жесткости тканей и патологическому образованию рубцов [37, 192, 259].

По мнению G.P. Sidgwick, A. Bayat, экспрессия и пролиферация молекул ВКМ в дерме, опосредованные целым рядом факторов роста и цитокинов, являются фундаментальным элементом заживления ран, а нарушение ВКМ может отвечать за аномальное образование рубцовой ткани [299]. Так, КР характеризуются чрезмерной аккумуляцией ВКМ [180].

Другой причиной патологического ранозаживления являются нарушения в процессе апоптоза [61, 179, 228, 266], одним из триггеров которого выступает ядерный транскрипционный фактор NF-κB, представляющий собой комплекс белков семейства Rel, в большинстве клеток находящийся в неактивном состоянии в цитоплазме, совместно со специфическими ингибирующими белками IκB [62, 86]. При индуцировании NF-κB переходит в свободное состояние, переходя в ядро и становясь активным, связываясь с промоторными участками генов, ответственными за индуктивный гомеостаз [24]. Активация NF-κB приводит к ограничению апоптоза, повышая длительность жизни клеток-эффекторов в зоне воспаления. Конечным результатом данного процесса является удлинение сроков заживления ран и формирование патологических рубцов [231, 276].

В последние годы внимание исследователей направлено на участие ММП в развитии патологии при раневых и инфекционных процессах, в формировании рубцов [53, 180, 245, 256]. ММП классифицируются на 4 группы: коллагеназы, желатиназы, стромелизины и ММП мембранного типа. Коллагеназы включают в себя ММП-1, ММП-8 и ММП-13 [312]. Наиболее значимая функция - разрушение компонентов ВКМ и его перестроение, участие в процессах пролиферации, миграции и морфогенеза [20, 158]. По данным D. Ulrich с соавторами [245], повышение активности ингибиторов ММП вызывает нарушение баланса и скопление избыточного количества коллагена и фибронектина. Было сделано предположение, что понижение ММП-1 и ММП-8 ведет к накоплению коллагена I и III, в то время как усиление экспрессии ММП-13 влечет за собой перестроение периферического матрикса с дальнейшим распространением КР [53]. Л.С. Круглова с соавторами [48] показывают, что нарушение экспрессии ММП и их ингибиторов приводит к переходу процесса заживления ран репарацией к формированию избыточной рубцовой ткани.

Подводя итог, необходимо отметить, что проблема пациентов с рубцовыми изменениями кожи ввиду своей распространенности и тяжести последствий представляет собой значимую медико-социальную проблему [29, 31, 58,

61, 68, 72, 103, 109, 203, 217, 218, 291, 327, 338]. В последнее десятилетие понимание патогенетических механизмов формирования рубцовой ткани значительно улучшилось, но тем не менее точные причины ее развития нуждаются в дальнейшем исследовании. В этой связи важная роль отводится методам диагностики рубцов.

## 1.2. Диагностика рубцовой ткани

Проблема диагностики рубцов остается актуальной и требует постоянного внимания исследователей [50, 70, 127, 271, 302, 329]. По данным литературных источников, имеющиеся клинические данные не представляют достаточной всесторонней информации о раневом процессе и ходе заживления, а эффективность применяемых методов воздействия на структуры рубца часто бывает непредсказуемой или противоположной ожидаемой [107]. В связи с этим систематизация методов диагностики, разработка рекомендаций по эффективному и целенаправленному их применению у пациентов всех возрастных групп представляют собой актуальную задачу научно-практического исследования и являются ключом к подбору максимально эффективного метода лечения [5, 26, 76, 103, 216, 265, 316, 327]. По мнению К.С. Lee с соавторами, оценка рубцов должна включать объективные и субъективные аспекты, а также анализ функциональных ограничений, вызванных тканями рубца [127].

Для отслеживания эволюции рубцов с течением времени в клиническую практику введены простые в использовании субъективные рейтинговые шкалы [168, 128, 193, 229]. Надежность рейтинговых шкал высока, если их применяют обученные клиницисты, у которых есть схожие, согласованные мнения о рубцах [144, 223].

В настоящее время широко используются несколько наиболее универсальных шкал для оценки рубцов, такие как: Манчестерская шкала рубцов, Визуальная аналоговая шкала, Ванкуверская шкала рубцов (Vancouver Scar Scale – VSS), Оценочная шкала рубцов пациента и наблюдателя (Patient and Observer

Scar Assessment Scale – POSAS). Практически все имеющиеся на данный момент оценочные шкалы включают в себя такие показатели, как: высота или толщина рубца, его эластичность, площадь поверхности, текстура, пигментация, кровоснабжение и др. [11]. Полученные баллы варьируются в зависимости от подготовки эксперта, степени тяжести рубцов [288], возраста рубца [265]. Некоторые авторы отмечают, что для получения объективных оценок требуется более одного исследователя (иногда целых пять) и использование среднего значения показателей [168, 265].

Одной из чаще всего используемых шкал является впервые описанная Сулливаном в 1990 году VSS [125] и ее модификации [284], использующие численную оценку характеристик кожи: рост и податливость (диапазоны 0–4), сосудистость и пигментация (диапазоны 0–3).

А.Л. Адмакин, М.В. Санников свидетельствуют о необходимости оценки рубца самим пациентом, что дает возможность понять, насколько данное образование влияет на качество жизни [2]. С этой целью разработана оценочная шкала POSAS, состоящая из двух частей (шкалы пациента и шкалы наблюдателя) и содержащая шесть пунктов с десятиступенчатой системой анализа [209, 287]. Исследования [128, 209, 275, 281], направленные на оценку прогностической валидности POSAS, показали, что данная шкала обладает высокой надежностью, но неопределенной достоверностью.

Использование объективных методов измерения рубца нивелирует недостатки субъективных рейтинговых шкал. Оценка рубцов включает: цвет (эритема и пигментация), податливость, толщину, неравномерность [223, 264, 309], эластичность, трансэпидермальную потерю влаги (ТЭПВ) [14, 310], объем, текстуру [127] и другие свойства [129].

Цвет является основным фактором, влияющим на эстетику шрама [127]. Размер рубца включает в себя планиметрию (мера площади поверхности шрама), толщину/объем. Основным методом планиметрии является линейный метод, при котором длина и ширина рубца измеряются непосредственно на

пациенте [178]. Второй метод включает трассировку краев рубцов либо на листах бумаги, прозрачной пластиковой пленке, либо на любом прозрачном не растягивающемся материале. Третий метод, согласно В. Bergan [128, 148], цифровая фотография в сочетании с программами анализа изображений (2D, 3D-системы). Более объективным методом оценки является измерение с помощью 3D-фотографии, использования отрицательно-положительного формования, путем ультразвуковой визуализации кожи [155].

Текстура поверхности (шероховатость) шрама определяется с помощью видеокамер или специально разработанной системой PRIMOS, включающей измерение количества пиков [134]. Показатель «Биомеханические свойства» включает податливость и эластичность/жесткость: всасывание, тонометрия, кручение, адгезия и ревискометрия, эластометрия, баллистометрия, методы ультразвука и др. [127].

Патофизиологические нарушения – функциональные изменения с измеряемыми параметрами: чрескожное напряжение кислорода и трансэпидермальная потеря воды и содержание влаги [127].

Одним из объективных методов оценки боли (чувствительность кожи/прикосновение) является способ порогового давления/прикосновения с использованием монофиламентов С. Вайнштейна [219, 317].

Наиболее известными методами инструментальной неинвазивной диагностики рубца являются: спектроскопия, термографическое исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ), оптическая когерентная томография (ОКТ), лазерная доплеровская флоуметрия, др., инвазивные – ICG-ангиография [5, 55, 104, 114, 127, 136, 147, 150, 222, 258, 302, 310].

Спектроскопия DR основана на рассеянии фотонов (350–800 нм) внутри биологических тканей и различиях в показателях преломления [127].

Работа С.К. Hsu с соавторами показала потенциал использования DR-спектроскопии для дифференциации КР от нормальной кожи и оценки тяже-

сти КР с точки зрения концентрации коллагена, насыщения гемоглобина кислородом и коэффициента рассеяния [260]. У каждой колебательной спектроскопической модальности есть сильные и слабые стороны [285].

В основе метода термографического исследования лежит регистрация температурных распределений инфракрасной камерой, используется для раннего выявления патологии [5] и дифференциации тканей [290].

ОКТ применяется для оценки рубцов, генерации 3D-изображения микроструктуры тканей [136], визуализации эпидермального и дермального слоев и придатков кожи, кровеносных сосудов [195, 139], отражения содержания коллагена в рубцовой ткани [5, 271]. Недостатком является значительное рассеивание и поглощение света кожей, визуализация возможна только на глубину 1–2 мм, в то время как толщина патологического рубца обычно превышает 2 мм [127]. Другой способ – использование скорости затухания, с которой сигнал ОКТ уменьшается с глубиной ткани. Более низкие коэффициенты ослабления наблюдаются в рубцах по сравнению с нормальной тканью кожи [136]. Данный метод нивелирует проблему глубины проникновения, но дает менее подробные морфологические данные [127].

По мнению W.J. Choi с соавторами [210], ОКТ выявляет большее количество сосудов в рубцах, Y.M. Liew с соавторами [212] – увеличенную плотность микроциркуляторного русла в ГР (38 %) по сравнению с неповрежденной кожей (22 %). По информативности ОКТ приближен к традиционной биопсии. Преимуществом является использование в режиме реального времени и возможность выявления фиброза на ранних стадиях [329]. ОКТ обладает потенциалом, однако в настоящее время находится в зачаточном состоянии и требует дальнейшего развития [127, 177, 271].

Преимущества лазерных методов диагностики заключаются в том, что они быстры, воспроизводимы и хорошо коррелируют с VSS [127, 236, 268]. Основным недостатком является малая портативность [108, 223]. Отечественные исследователи делают вывод, что применение данного метода позволяет оценивать микроциркуляцию [5] и определять точные цифровые показатели

перфузии каждой зоны рубца без инвазивных вмешательств и значения перфузии ожоговых ран, прогнозируя вид рубцовой ткани в зоне дефекта [117].

Зафиксировать повышение уровня коллагена в рубцах возможно с использованием лазерной флюоресцентной диагностики [5], изучение кровотока в КР и прилегающей коже – с помощью лазерной точечной контрастной визуализации [213].

Другим способом исследования рубцовой ткани является дермоскопия, которая применяется как для дифференциации КР и ГР [337], так и для визуализации капилляров и пигментации в эпидермальном и кожном слоях [127]. Данный метод является перспективным объективным инструментом для оценки васкулярности и пигментации ГР с хорошей достоверностью и надежностью [129].

Резонансная ближнепольная СВЧ-томография – неинвазивный способ, с помощью которого изучают диэлектрическую проницаемость и проводимость тканей с разрешением гораздо более короткой волны излучения [76].

Метод Indocyanine green angiography – ICG-ангиографии (с индоцианиновым зеленым красителем) используется в хирургии для прогнозирования выживаемости тканей [124], а также исходов ожоговой травмы [117, 206, 333].

Таким образом, для получения наиболее точных сведений о рубцовом процессе используются объективные методы (особенно для интервенционных клинических исследований) [127, 223] и субъективные шкалы рубцов для обеспечения оценки измерения таких переменных, как боль и зуд [191, 209, 281, 287]. Комплексная диагностика рубцов позволяет прогнозировать результаты лечения, проводить оптимальную терапию [5; 103; 127; 216; 316; 327].

### **1.3. Ультразвуковые и гистологические исследования рубцовой ткани**

В настоящее время часто применяемыми методами изучения характеристик рубцовой ткани являются УЗИ [5, 21, 152, 127, 199, 223, 289] и исследо-

вание биоптатов рубцово-измененных тканей путем гистологических и биохимических методов [176, 216, 282], последний из которых исследователи называют наиболее объективным и высокоточным способом дифференциальной диагностики ГР и КР [76, 103, 110, 165, 176].

УЗИ – безопасный, недорогой и широко распространенный инструмент, дающий возможность получать неинвазивные изображения в реальном времени без значительных биологических эффектов, в том числе у детей [5, 21, 199, 223, 289].

Частота ультразвука (низкая или высокая) определяет разрешение и проникаемость. Первая дает более глубокое проникновение, но с более низким разрешением, вторая – меньшую проникаемость, но более высокое разрешение [127]. Ультразвуковые сканеры, имеющие высокочастотные линейные датчики (20–100 МГц), позволяют идентифицировать отдельные морфологические структуры кожи и подкожно-жировой клетчатки [117], выделяя aberrantные структуры внутри рубцов [222, 252]. Данное оборудование позволяет проводить измерение рубцовой ткани в толщину с погрешностью до 0,1 мм [128], а также определять глубину распространения и степень поражения, проводить оценку состояния окружающих структур, планировать хирургическое лечение, проводить своевременную диагностику осложнений эспандерного растяжения тканей, определять местонахождение сосудистой ножки и др. [21].

Согласно работе М. Simons с соавторами, УЗИ способно более точно определять изменения и различия в толщине шрамов у детей с ожоговыми рубцами, чем другие методы исследования. Достоверность УЗИ подтверждается сильной корреляцией между измерением толщины рубца данным методом и оценками с использованием POSAS ( $\rho=0,61$ ) [326].

Ультразвуковая картина непатологических рубцов мало отличается от неизменной кожи [21]. Избыточные рубцы визуализируются гипоэхогенными зонами, отличающимися от неповрежденной кожи [223].

Гипертрофический рубец на УЗИ выглядит как утолщенное плотное образование с четкими краями, гетерогенной структурой и неравномерным распределением волокон. Зона ГР имеет четкие границы при неровности контура и сохранности послойной дифференцировки кожи. При дуплексном сканировании кровотоков в зрелом ГР не определяется [21].

Анализ научных источников показывает, что УЗИ с применением высокочастотных датчиков является методом дифференциальной диагностики КР и ГР [21, 76, 103, 168].

Одним из высоко достоверных методов, позволяющих получить ценную диагностическую информацию о рубцовой ткани, по-прежнему можно считать изучение биоптатов из рубца с использованием гистологических и иммуногистохимических техник [176, 216, 282]. Данный метод имеет ряд недостатков, в частности инвазивность [150, 168] и технические сложности из-за полиморфизма рубца на всем протяжении, а также длительность выполнения исследования [107]. Тем не менее обоснованный выбор метода лечения иногда невозможен без точной идентификации морфологической структуры рубцов и определения механизмов их возникновения [26].

Иммуногистохимический метод изучения рубца проводится с целью определения ферментов, цитокинов и маркеров клеточной активности, которые принимают участие в процессе регуляции продукции коллагена и ремоделировании ВКМ. Чаще всего определяются следующие компоненты: идентификатор макрофагов в тканях – CD68; маркер клеточного апоптоза p53 и ингибитор апоптоза bcl-2; ТФР-β; ядерный антиген пролиферирующих клеток; ММП и др. [107].

Оценка и анализ морфометрических параметров рубцовой и нормальной кожи пациентов детского возраста показали превышение толщины рубцово-измененной кожи по сравнению с нормальной (в 2–3 раза), причем в большинстве случаев именно в сетчатом слое дермы, который в первые 5 месяцев в 5–6 раз больше неповрежденной кожи, что свидетельствует о повышенной про-

лиферативной активности фибробластов сетчатого слоя в сравнении с сосочковым слоем, в котором утолщение определяется в первые 3–4 месяца с последующим значительным уплощением и истончением [110].

Гистологические характеристики рубцовой ткани включают в себя значительное количество незрелых и функционально активных фибробластов, миофибробластов [55, 189, 297], плазматических, лимфоидных и тучных клеток [6, 25, 234], с выраженным преобладанием толстых коллагеновых пучков и незначительным количеством эластических структур [48, 55, 68, 98]. Местами ткань включает узловые множественные образования [98], имеющие более интенсивную плотность фибробластов и однонаправленные коллагеновые фибриллы в высокоорганизованные и четко ориентированные [150, 300]. В межклеточном веществе наблюдается незначительное количество гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов [165].

Отмечено прогрессирующее снижение кровообращения рубца в ответ на сдавление дермального сосудистого русла пучками незрелого коллагена [110].

Обобщенные данные по особенностям гистологического строения патологических рубцов свидетельствуют о следующих фактах: уплощение эпидермиса в ГР встречается в 100% случаев, в КР отмечено в 33,3% материалов. Гиперкератоз и гипергранулез отмечаются при формировании КР, ГР, нормотрофического рубца. При развитии рубцов описана гистологическая картина «спонгиоза», обусловленная особой упорядоченностью расположения базальных клеток эпидермиса. В КР он проявляется в 93,3% случаев, в то время как в ГР – в 90% случаев. Отмечено также явление вакуолизации цитоплазмы базальных клеток: в эпидермисе КР – в 3,3% случаев, в ГР – в 20%, в нормотрофических – в 30% случаев [11].

G.G. Gauglitz с соавторами [202] указывают, что ГР, прежде всего, содержит хорошо организованный коллаген III типа, в то время как КР содержит дезорганизованные пучки коллагена I и III типа.

Исследователи свидетельствуют, что ГР и КР обладают некоторыми уникальными и отчетливыми характеристиками [202, 216, 270, 316]. При микроскопии КР на любом сроке формирования морфологическая картина чаще представлена истончением эпидермиса и сглаженностью сосочков дермы, мало идентифицируемой лимфогистиоцитарноплазмоцитарной инфильтрацией, повышенной плотностью функционально активных фибробластов (до  $74 \pm 11$  в 1 поле зрения), присутствием гигантских форм фибробластов и рыхлых, с мукоидным набуханием, неориентированных пучков коллагеновых волокон (которые образуют узловые структуры), окружающих очаги роста [44, 79, 113]. S. Monstrey с соавторами указывают на разрастание коллагеновых волокон, присутствие фибробластов до 50–70 в поле зрения (в нормотрофическом рубце – 15–20), развитую сосудистую сеть, многочисленные капилляры диаметром 7–10 мкм [327]. Большинство сосудов микроциркуляторного русла имеют выраженные признаки деструкции либо спазмирования [21].

В КР фибробласты чувствительнее к ТФР- $\beta$ 1, в сравнении с неповрежденной кожей, а их плотность и скорость пролиферации более высокие, апоптоз ниже [241].

Результаты исследования А.Н. Григоровой с соавторами указывают на признаки гиалиноза (42%) у детей с рубцовыми поражениями [83].

У пациентов с ГР не отмечена зависимость структуры дермы от давности рубца. Структурные особенности ГР характеризуются более толстым слоем эпидермиса, локальными воспалительными реакциями по типу лимфогистиоцитарноплазмоцитарной инфильтрации между волокнами и в области капилляров, нарушением структур в пучках коллагеновых волокон с их гомогенизацией и набуханием, преобладанием зрелых клеточных форм – фиброцитов (до  $46 \pm 9$  в одном поле зрения), гидропическим перестроением основного аморфного вещества, наличием незначительного количества узких толстостенных склерозированных сосудов в глубоких слоях дермы [79]. В ГР в 100% случаев опре-

деляются толстые коллагеновые волокна [11]. Эластические волокна по большей части разрушены, целые формы определяются только по периферии рубца. Придатки кожи не формируются [91].

В грануляционной ткани идентифицируется значительное количество нейтрофилов, что указывает на их важное значение в качестве стимуляторов фиброза [175], неполное созревание рубцовой ткани, присутствие миофибробластов [48]. Выявляются многоядерные макрофаги, соединенные с фибробластами (пролиферативные и активные формы) [83, 110].

Необходимо отметить, что анализ биоптатов позволяет не только определить тип рубца и его особенности, но и делать прогнозы относительно развития патологического рубцеобразования [26, 100]. Различные способы определения прогностических факторов исхода лечения являются объективными [108; 117], но нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении.

Кроме того, Д.Д. Долотова с соавторами [34] полагают, что внедрение компьютерных технологий в диагностические процессы позволит систематизировать данные и получить более точную оценку.

Таким образом, УЗИ и гистологические исследования представляют собой [159] надежные методы определения морфологических и гистологических различий видов патологических рубцов для подбора терапевтических мероприятий для каждого из типов рубцов [26, 76, 216, 316, 327], оценки эффективности проводимой терапии и уменьшения сроков восстановительного лечения больных с рубцовыми деформациями и контрактурами [21].

#### **1.4. Методы профилактики и лечения рубцов**

В настоящее время известны различные методы профилактики и лечения рубцов, однако их эффективность имеет ограниченный характер [61, 149, 169, 254, 294, 300, 314, 327] ввиду отсутствия целостного представления о комплексе патогенетических механизмов развития рубцовых деформаций [28, 87,

115, 165, 227, 257, 270, 324, 339], вариабельности процесса [196], недостаточного применения современных методов диагностики, сложности прогнозирования [26, 103, 216, 297, 316, 327]. Кроме того, нерациональный выбор метода лечения, при котором не учитывается вид рубца, его строение, стадия созревания, может привести к негативным последствиям или недостижению желаемого эффекта [70, 96, 105, 113], что подчеркивает актуальность темы диссертационной работы.

Проблема коррекции обширных патологических рубцов включает функциональную и эстетическую составляющие. Функциональная потребность выражается в восстановлении эластичности и подвижности ограниченных рубцовой тканью органов и частей тела. Эстетическая – выражается в том, что грубые рубцы придают отталкивающий внешний вид, что сказывается на взаимоотношениях в социуме, особенно среди детей и подростков [69]. Задача лечения – устранение функциональных нарушений с максимально возможной коррекцией эстетических недостатков [85].

Один из критериев – безрецидивный период минимум 2–3 года [75, 91].

Анализ литературных источников [39, 52, 75, 90, 91, 248] показывает, что оптимальные способы коррекции патологических рубцов представляют собой сочетание оперативных вмешательств и консервативных методов (терапевтические, физиотерапевтические, рентгенологические и др.) [17, 25, 28, 61, 78, 81, 90, 224, 229, 249, 275, 315, 324, 327].

В работах исследователей представлено несколько классификаций методов лечения рубцов. Так, S. Monstrey с соавторами [327] выделяют неинвазивные и инвазивные методы. Неинвазивные: давление/ компрессионная терапия, силиконовые повязки и гели, экспериментальные методы с недостаточной доказательной базой (масла, лосьоны и кремы); массаж, психологическое консультирование. Инвазивные: внутриочаговое введение глюкокортикостероидных препаратов; хирургическая коррекция рубцов; экспериментальные – лазеротерапия, лучевая терапия, криохирургия, внутриочаговое введение других препаратов.

Л.С. Круглова с соавторами предлагают следующие подходы: хирургическое иссечение, лазерная абляция (лазерная шлифовка); термокоагуляция; криодеструкция; инъекционные методы (гиалуронидаза, КС, др.); физиотерапевтические методы (Букки-терапия, лекарственный форец, ультразвуковая терапия, лазеротерапия); другие методы (тканевая терапия, наружная аппликационно-мазевая терапия, применение давящих повязок, силиконовых пластырей, компрессионного белья) [91]. J.A. Ledon с соавторами делают акцент на терапевтическое лечение ГР и КР [220]. Зарубежные авторы рассматривают хирургические и консервативные (локальная компрессионная терапия, наружная и внутриочаговая лекарственная терапия, физиотерапевтические методы, лучевая терапия и др.) [128, 204].

По мнению А.Г. Стенько с соавторами, консервативная терапия в ранние сроки после повреждений позволяет уменьшить выраженность субъективных ощущений, объем рубцовой ткани, предотвратить рецидивирование патологических рубцов [40]. Важное значение придают методам консервативного лечения патологических рубцов именно в детском возрасте. Это связано с тем, что специфика структуры и процесса развития рубцовой ткани, ее пониженной эластичности и измененных функций приводит к тому, что рубец быстро начинает отставать в росте от здоровых тканей, что и приводит к развитию рубцовых контрактур и деформаций, рецидивам патологического рубца после хирургического лечения [107].

Медикаментозные методы коррекции рубцовых деформаций представлены современным арсеналом лекарственных средств различных фармакологических групп, которые оказывают эффект на определенные процессы в патогенезе рубцов [39, 49, 56, 58, 68, 72, 90, 107, 196, 200, 332].

Е. Middelkoop с соавторами утверждают, что терапия КС является единственным инвазивным методом лечения, который имеет достаточный объем положительных результатов для включения его в перечень научно обоснованных рекомендаций [249]. Введение КС значительно замедляет продукцию медиаторов воспаления и развитие фибробластов [58, 68, 196, 221, 226] и снижает

интенсивность выработки глюкозаминогликанов и коллагена в ране [90], подавляя воспаление и митоз, увеличивая сужение сосудов [226].

Чаще всего из КС используется триамцинолона ацетонид (обычно в дозировке 10–40 мг/мл), который вводят в папиллярную дерму каждые 2–4 недели [201, 226] или 3–6 недель до появления признаков уплощения рубца [196]. Инъекция данного препарата не противопоказана детям, но рекомендуется адаптация дозы к весу ребенка [274].

Применение бетаметазона дипропионата ведет к уменьшению объема и массы рубцовой ткани за счет изменения кинетики фибробластов [52]. Препарат Дипроспан (1 мл препарата вводят в рубец 1 раз в месяц [38]) выступает ингибитором провоспалительных ферментов, гормонов, простагландинов и интерлейкинов, останавливает активный рост рубцовой ткани, вызывая ее регресс [52, 58]. Введение больших доз приводит к гипотрофии [52].

Гормонотерапию чаще всего применяют в трех формах: как монотерапию; в сочетании с другими методами; в качестве симптоматической терапии [39, 58, 62]. Чаще всего терапия КС используется в рамках комплексного подхода [38]. По данным J.A. Ledon с соавторами, послеоперационные инъекции позволяют уменьшить рецидив на 50% [220].

Следует отметить, что около 65% пациентов получают эффекты в виде атрофии, гипопигментации и телеангиоэктазий [39, 56, 62, 201, 226].

В лечении патологических рубцов наиболее часто применяют следующие ферменты: ронидаза, гиалуронидаза, лидаза. Их введение приводит к гидролизации коллагена и гликозаминогликанов в рубцовой ткани, а в последующем и к более физиологической структуризации ВКМ [43], стимулируют ангиогенез и приводят к активации мезенхимальных стволовых клеток [332], увеличению тканевой и сосудистой проницаемости, повышению питания тканей, увеличению эластичности рубца [39, 62, 88, 113].

Необходимо учитывать относительно низкий показатель эффективности ферментных препаратов из-за их инактивации при введении [88]. Достаточно стабильным является препарат Лонгидаза (НПО «Петровакс Фарм», Россия),

проявляющий свойства гиалуронидазы и иммуномодуляторные свойства полиоксидония [39], являющийся конъюгатом гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина [75, 91]. Конъюгация повышает устойчивость гиалуронидазы к действию температуры и ингибиторов [88, 91, 113], увеличивает эффективность, длительность действия [91, 113].

Лонгидазу при лечении ГР вводят в рубец или подкожно/внутримышечно (курсом до 15–20 инъекций) вблизи места поражения, на одну папулу – 0,2–0,3 мл [91, 113]. При зрелом рубце (старше 1 года) наибольшая эффективность отмечена после введения лонгидазы именно в рубец (ГР – 82%, КР – 65%) [91].

Топические энзимы для наружного применения – это косметические средства различной эффективности. Целью их применения является осветление, уменьшение плотности рубцовой ткани и предотвращение формирования КР и ГР: келокод, гель 15 г (более благоприятен только в первой фазе рубцевания); дерматофибраза, крем 30 г (применим на ранних стадиях формирования рубца, снижает зуд и отек); стратодерм, гель 10 г и дерматикс, гель 15 г (эффективны на ранних этапах терапии рубцов, поддерживают нормальную гидротацию кожи); келофибраза, крем 50 г (неэффективен при сформировавшемся рубце) [39, 88]; «Билидаза», мазь (улучшает косметический вид рубцовых тканей) [200]; «Имофераза», крем (уменьшает интенсивность диспигментации (на 56,05%), интенсивность кровенаполнения рубцовой ткани (на 38,86%), высоту рубцов (на 68,47%)) [72].

Одним из часто применяемых является препарат Контрактубекс [1, 37, 39, 49, 107, 204], содержащий аллантоин (обладает разрыхляющим свойством в эпидермисе, покрывающим рубец), экстракт лука *Scorae* (вызывает супрессию пролиферации фибробластов и оказывает противовоспалительное и фибринолитическое действие), гепарин (обладает антиоксидантным, противовоспалительным и фибринолитическим свойствами) [204]. Контрактубекс ис-

пользуется в противорубцовой терапии с целью уменьшения воспаления и экспрессии ТФР, стимулирует клеточный апоптоз [107]. П.М. Лаврешин с соавторами подтверждают, что данный препарат показал хорошие результаты в коррекции поверхностных дефектов кожи, в том числе и в сочетании с физиотерапевтическими процедурами [49].

Среди препаратов на основе ферментов наиболее известны Ферменкол и Ферменкол Елактин [39], натуральный комплекс из изоферментов коллагеназы с молекулярной массой 23–36 кД [1; 37]. Его применение ведет к инактивации пептидергических медиаторов [17], понижает концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста [68]. Согласно данным А.Г. Стенько с соавторами, хороший результат отмечен в 75% случаев [37].

Блеомицин, 5-фторурацил и верапамил также используются в лечении ГР и КР [201, 327]. По данным Н. Aggarwal с соавторами [322], К. Рауарви-रणг с соавторами [311], блеомицин является безопасным и эффективным средством коррекции КР и ГР [205, 311, 323], за счет снижения синтеза коллагена ингибирует пролиферацию фибробластов у 80% пациентов [322]. Возможным побочным эффектом является гиперпигментация [311, 323].

Исследования зарубежных авторов [170, 214; 293] показывают, что верапамил снижает синтез коллагена и увеличивает распад коллагена [295], интенсифицирует процессы восстановления тканей, укорачивает длительность фазы воспаления, блокирует процесс гипертрофии в ткани [87]. Некоторые исследователи свидетельствуют, что с применением верапамила были снижены васкулярность, податливость, высота и ширина [295], площадь ГР и КР (на 85–90%) [86].

По данным некоторых авторов, 5-фторурацил сопоставим с действием КС [201, 305], влияя антимитотически на пролиферацию фибробластов [247]. Препарат применяют инъекционно или топически в виде 5% крема [196, 334].

По мнению J. Escriva-Machado с соавторами [201], S. Sharma с соавторами [296], терапия блеомицином, верапамилем, 5-фторурацилом эффективна при КР и данные средства практически не дают осложнений [11].

Работы зарубежных авторов [169, 196] показывают, что комбинированное лечение с применением триамцинолон ацетата (40 мг/мл) и 5-фторурацила (50 мг/мл) приводит к значительному уменьшению высоты рубца, снижает частоту рецидивов на 20% с минимальными побочными эффектами.

Внимание исследователей также направлено на применение иммуномодуляторов [43, 88, 113, 156]. Введение интерферонов (ИФН) угнетает синтез коллагена I и III типов [272]. Некоторые исследования показывают, что ИФН значительно уступают КС [88]. Однако в других работах отмечается, что систематические инъекции ИФН могут быть рассмотрены как альтернатива КС [43, 58, 156].

Существует опыт применения имиквимода – модификатора иммунного ответа, применяемого местно [321]. Есть данные о низкой частоте рецидивов (0–29%) после хирургического удаления КР и применения крема Имиквимод 5% [157], однако F.M. Sação с соавторами указывают, что он не доказал эффективность в предотвращении рецидива КР после иссечения [153].

Для лечения пациентов с патологическими послеоперационными рубцами описано применение глицина [113, 227], обладающего гидратирующей способностью. Исследования доказали, что в высоких дозах глицин может предотвращать развитие КР за счет эндотелиопротекторного действия [227].

При проведении профилактики и комплексной терапии назначаются различные лекарственные средства: ингибиторы ТФР («Авотермин») [142, 268, 313, 318]; соединения церия [32]; модификаторы биологического ответа [47]; препарат Эгаллохит [1, 38, 90, 118]; топический ингибитор кальциневрина – такролимус [14].

Наиболее часто применяемые физиотерапевтические методы: давление, рентгенотерапия, криовоздействие, лазерная и лучевая терапии [3, 39, 58, 132, 137, 161, 225, 246, 280, 304, 308, 316, 327].

Терапия давлением, неинвазивный метод, используется для лечения ГР и КР с 1970-х гг. [137; 246; 280; 308; 316], рассматривается зарубежными исследователями как научно обоснованный метод [56, 121, 217].

Когда рубцы покрывают большую часть тела, например, у пациентов с ожогами, используется компрессионная одежда [137, 246], эффективность которой зависит от характеристик используемого материала (растяжимость, «усталость») [280]. Установлено, что раннее применение терапии давлением после травмы способствует лучшим результатам [308].

Исследователи отмечают, что для пациентов с обширными рубцами следует использовать давящие повязки [249, 327]. Аппликации силиконовых гелей используются с начала 1980-х гг. [58, 80, 263]. Последние рекомендации предлагают силиконовую терапию как вариант профилактики и лечения первой линии для ГР и КР в ранние сроки рубцевания [217, 263, 314, 327].

Механизм воздействия на рубцовую ткань силиконового геля на данный момент является не до конца изученным. Большинство авторов считают, что он воздействует именно на роговой слой эпидермиса, восстанавливая и поддерживая физиологический гомеостаз сохраняя нормальную влажность, способен снижать активность тучных клеток, уменьшая отек, и предотвращает ангиостаз и избыточное образование ВКМ [39, 80, 211, 316]. Терапевтический эффект силиконов связан с окклюзионными свойствами [58, 253, 263], изменением температуры и парциального давления кислорода в рубцовой ткани [316], компрессией капилляров и ограничением транспорта медиаторов воспаления, снижением синтеза коллагена за счет гипоксии [39].

Силиконовая терапия способствует клинически значимому уменьшению толщины рубца, покраснения и податливости [306], положительно влияет на эластичность рубцовой ткани, снижает эритему и зуд [249], уменьшает показатели боли или дискомфорта, а также улучшает внешний вид [327]. Побочные эффекты силиконовых препаратов минимальны [92, 263, 327]. J. Wiseman с соавторами получили доказательства долгосрочной эффективности силиконовых препаратов у детей с ожогами и отсутствия серьезных побочных эффектов в данной возрастной группе [186].

Воздействие низкими температурами (криодеструкция) является изученным методом, применяемым с 1930-х гг. как альтернатива хирургическому

лечению ГР и КР. Криовоздействие приводит к травме микроциркуляторного русла и некрозу клеток при внутриклеточном образовании микрокристаллов [39, 58]. Некоторые авторы считают целесообразным для лечения ГР использование криодеструкции отдельно [30, 58], а для КР – СВЧ-криогенный метод [92]. В.В. Андреева [3] применяет криолазерное лечение. Т.А. Mustoe с соавторами предлагают его в монотерапии только для небольших рубцов [56], для больших – сочетать с КС [39].

Лазерная терапия является минимально инвазивным вариантом, используемым для лечения патологических рубцов [17, 39, 96, 182, 225, 249, 301, 304, 331]. По мнению Л.Н. Ковалевой [39], преимуществом лазерного воздействия является локальная точность с возможностью контроля глубины проникновения и минимальным повреждением здоровых тканей.

В терапии рубцов применяют различные формы лазеров: на красителях; лазеры Nd: YAG (длина волны 1064 нм); Er:YAG (длина волны 2940 нм), импульсные лазеры на красителях – Pulsed dye laser – PDL (длина волны 585 нм); углекислотный (CO<sub>2</sub>) лазер (длина волны 10600 нм); лазеры на алюмоиттриевом гранате (длина волны 1064 нм), диодный лазер (длина волны 1450 нм) и т.д. [39, 133, 194, 233], которые в разной степени активируют трофические и репаративные процессы за счет повреждения окружающих тканей и запуска процесса восстановления [23].

Неабляционные и абляционные лазерные устройства модифицированы и классифицированы либо как неабляционные лазеры для фракционной шлифовки (NAFR) на основе эрбия: стеклянные лазеры с длинами волн от 1540 нм до 1550 нм, либо как AFR-лазеры с длинами волн от 10600 нм фракционных лазеров CO<sub>2</sub> до 2940 нм Er: YAG-лазеры [132]. NAFR приводят к избирательному термолизу слоя дермы. NAFR нагревают слой кожи до температур от 50°C до 70°C, что приводит к необратимой коагуляции [225]. Эпидермальный слой остается неповрежденным [331]. Более низкие температуры снижают эффективность [171, 239]. Широкий профиль безопасности позволяет широко использовать лазер NAFR [225, 237]. Проспективное исследование показало

улучшение вида рубца при применении NAFR [126], уменьшение толщины и улучшение податливости патологических рубцов [225].

AFR-лазеры приводят к селективному термолизу слоя дермы, создавая микроотверстия и нацеливая молекулы воды. Область, окружающая термолиз, становится зоной термокоагуляции с участием эпидермиса [189]. Образование и ремоделирование нового коллагена приводят к уменьшению коллагена I типа и увеличению III типа [189]. AFR-лазеры уменьшают размер рубцовой нагрузки и восстанавливают архитектуру коллагена [298], что приводит к улучшению заживления нестабильных рубцов [189].

Более высокие температуры, достигаемые лазерами AFR, обеспечивают более высокую эффективность и лучшие профили безопасности, чем традиционные лазеры для лечения ГР [171, 225], включая более низкую частоту гипопигментации и рубцевания [324]. Эффективность AFR-лазеров подтверждается показателями VSS, POSAS, ультразвуковыми исследованиями [130, 131].

Применение CO<sub>2</sub>-фракционной лазерной абляции у детей показало длительный положительный результат с улучшением состояния рубцовой ткани и ее внешнего вида, увеличением объема движений в суставах [69].

Исследователи обращают внимание на использование PDL с длиной волны от 585 до 595 нм [161, 233, 237, 239, 298]. Применение PDL уменьшает эритему, воспаление, пигментацию, гипертрофию и невропатическую боль при ГР, особенно незрелых [161, 235, 239]. Избирательное разрушение сосудов вызывает гипоксию тканей и катаболизм коллагена, который реконструируется и перестраивается, образуя меньшие отложения [237].

Зарубежные авторы [163, 243, 333] предлагают сочетать различные виды лазера для синергического лечения ГР.

Анализ литературы показывает, что в абсолютном большинстве работ [181, 233, 268, 325, 331] приводятся положительные результаты применения лазерной терапии в коррекции рубцов. Однако в некоторых источниках отмечается недостаточная способность лазеров угнетать рост и рецидивирование КР [56, 95, 217], особенно у пациентов с функциональными нарушениями [67],

отмечается частота рецидивов от 39 до 93% случаев [217]. Для повышения эффективности разрабатываются комбинированные протоколы лечения с индивидуальным подбором [39, 58, 64, 67, 96] с более ранним началом лечения и большим количеством процедур [161, 169].

Лазерную терапию в сочетании с ботулиническим токсином применяют А. Сарон с соавторами [292], окклюзией/компрессией и внутриочаговыми КС – А. Gorppold с соавторами [122]. Наиболее часто используется комбинированная терапия с лазером и инъекцией КС [39, 133]. J. Shin с соавторами отмечают лучшие результаты лечения ГР и КР за счет меньшего количества сеансов, большей удовлетворенности пациентов и более длительных периодов ремиссии [167]. По данным Г.Э. Карапетян с соавторами [51] – наблюдается сокращение области рубца (на 22,3%).

Одним из широко известных методов терапии рубцов является лучевая терапия (Букки-лучи), основанная на воздействии ионизирующего излучения с разрушением коллагеновых волокон и фибробластов [92]. Чаще всего применяется при КР как монотерапия, но с рецидивами в 50–100% случаев, или же в сочетании с хирургическим иссечением [39]. Показания для применения метода в настоящее время довольно ограничены [56, 94], учитывая канцерогенное действие ионизирующего излучения [39, 58, 61, 299].

К новым методам, способствующим проникновению лекарственных препаратов [41], относят различные формы фореаза [96, 98]. Основой действия является локальное воздействие и реакция нейрорефлекторной и гуморальной регуляции [183].

Фармафорез представляет собой физиологический эффект сочетанного воздействия импульсного низкоэнергетического электромагнитного поля сложной структуры и компонентов терапевтического средства. Лекарственное вещество проникает на глубину тканей до 10–12 мм [96].

Фармафорез ферменколом у пациентов с рубцовыми поражениями кожи показал высокую клиническую эффективность [40]. Фармафорез препаратом

экстракта плаценты показал высокую клиническую эффективность у 84,2% пациентов и в значительной степени улучшил качество жизни [47, 101].

При проведении фотофореза (лазерофореза) улучшается доставка кислорода в ткани, стимулируются протеолитические процессы, стабилизируются клеточные мембраны, антиоксидантный эффект [96]. Так, фотофорез с лонгидазой при ГР является действенным при рубцах до 5 см<sup>2</sup> [46]. Фотофорез 5-фторурацилом, гидрокортизоном при комплексной терапии (преимущественно ГР) показывает хорошие результаты, по данным С.И. Суркичина [96]. Лазерофорез комплексом коллагенолитических ферментов позволил А.М. Талыбовой с соавторами достичь восстановления эпидермальной структуры кожи [98].

В последние годы активно используется метод ультрафонофореза лекарственных средств. Исследования [96] демонстрируют значительное повышение всасывающей способности эпидермально-дермальных слоев кожи под воздействием ультразвука. Сочетание ультрафонофореза ферменколом и лазерной терапии способствует уменьшению активности ангиотрофической функции и обменных процессов в рубцовой ткани [17]. Методика сочетанного применения лекарственных препаратов и ультразвуковой волны в разных режимах с частотой 880 кГц – 1 мГц показана для коррекции рубцов давностью даже более 1 года [91, 99, 103, 105, 113].

Плазменная медицина является одним из активно развивающихся современных научных направлений XXI века [143, 164, 174, 261, 336]. Холодная плазма – ионизированная газовая смесь, состоящая из биологически активных веществ [174], охлажденная до физиологической температуры (30–40°C) [143]. Исследователи подчеркивают возможность применения холодной плазмы в качестве саногенетического агента [188, 279]. В большинстве работ акцент делается на антибактериальную активность холодной плазмы [188, 277]. Так, например, С.А. Ермолаевой с соавторами [60] доказан микробицидный эффект холодной плазмы в отношении грамположительных и грамотри-

цательных бактерий, спор и грибов, входящих в состав биопленок. Исследование М.У. Alkawareek с соавторами [279] показало, что в течение 2 минут воздействия плазмы группа клинически значимых видов бактерий (*Bacillus cereus*, устойчивый к метициллину золотистый стафилококк, кишечная и синегнойная палочки) была полностью инактивирована, грамотрицательные биопленки требовали более длительного времени обработки (10-минутное воздействие) [135]. Данные работы подтверждаются Р.В. Flynn с соавторами против всех патогенов ESKAP [143].

Холодная плазма оказывает тканестимулирующее, стимулирующее кровотока и проапоптотическое действие [174], имеет модифицирующее влияние на окислительный метаболизм и кристаллогенные свойства крови (при обработке *in vitro*) [19, 59].

Анализ литературных источников показывает возможность использования холодной плазмы при лечении опухолей, актинического кератоза, ихтиоза, атопической экземы, заживлении ран за счет увеличения экспрессии интегрина и модуляции молекул адгезии и матриксной металлопротеиназы-9, а также для облегчения боли и зуда [7, 111, 174, 187, 256, 328]. Однако работ, посвященных воздействию холодной плазмы на патологические рубцы, крайне мало. Так, S.U. Kang с соавторами [270] свидетельствуют, что использование плазмы подавляет миграцию келоидных фибробластов посредством понижающей регуляции эпидермального фактора роста и преобразователя сигнала и активатора транскрипции-3, и снижается выработка коллагена за счет подавления ТФР- $\beta$ . Таким образом, холодная плазма может быть новой терапевтической стратегией для рубцов.

Аутологичная плазма представляет собой повышенную концентрацию аутологичных тромбоцитов, взвешенных в небольшом количестве собственной плазмы после центрифугирования [4]. Применение аутологичной плазмы продемонстрировало потенциал для лечения целого ряда заболеваний в хирургии [123, 141, 278], связанных с деформацией и дефектами мягких тканей [4].

Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТА) показало высокую эффективность благодаря способности индуцировать пролиферативную и синтетическую активность фибробластов дермы, моделировать и улучшать регенерацию тканей [64]. В работах российских исследователей [61, 64] высокую противорубцовую активность показало сочетанное использование CO<sub>2</sub>-лазера и ОТА. Использование такого комплекса ведет к быстрой реструктуризации ткани при нормализации синтеза коллагена и уменьшении срока заживления [20]. Исследования зарубежных авторов подтверждают эффективность комбинированного лечения с применением ОТА и CO<sub>2</sub>-лазера [168; 196].

Потенциальные биологические и лечебные эффекты холодной плазмы и ОТА изучены недостаточно и требуют комплексного подхода с целью формирования алгоритма использования [4, 19, 45, 240, 286] и проведения масштабных высокоуровневых клинических исследований [166].

Хирургическое лечение проводят при сформированных патологических рубцах (более 1 года) [43, 173, 291], при обширных деформациях с функциональными нарушениями [39, 151; 224] или при неэффективности консервативного лечения [39, 58]. Выбор метода оперативного лечения зависит от особенностей рубца, места расположения и его глубины, объема разрастания и функциональных нарушений, косметических дефектов [22, 33, 39, 56, 58, 73, 92, 217]. Плюсом хирургического лечения является радикальное удаление рубцовой ткани, а отрицательной стороной - его инвазивность [39, 58, 323, 327], возможное появление новых рубцов, долгий реабилитационный период [95].

Для выбора метода хирургического вмешательства необходимо выявить предрасположенность к патологическому рубцеванию [57]. Важными прогностическими факторами являются: фенотип ацетилирования, заболевания и расстройства желудочно-кишечного тракта, системные заболевания соединительной ткани, аллергические реакции, склонность к развитию внутрибрюшных спаек [112].

Иссечение рубцов с ушиванием раны показано при незначительной ширине рубца и высокой мобильности краев раны [12, 58, 127, 175, 327].

Основной целью пластики местными тканями является изменение направления рубца [39, 43, 56, 58, 85, 291]. Среди преимуществ выделяют: время вмешательства, малую травматичность и риск осложнений, возможность использования местной анестезии [73]. В случае крупных ГР E. Middelkoop с соавторами рекомендуют выполнить несколько иссечений или растяжений кожи с последующим смещением прилегающей кожи [65, 291, 303]. У пациентов детского возраста чаще используют пластику местными тканями (64%), а у взрослых – свободную кожную пластику (55,6%) [89].

Простое иссечение патологических рубцов без последующей терапии в большинстве случаев ведет к рецидивам [56]. Так, КР при хирургическом иссечении развивается заново в 70–90% случаев [266], а в 50–100% случаев ведет к развитию еще более тяжелых рецидивов [156], когда размеры рецидивных келоидов зачастую гораздо больше размеров рубцов до оперативного вмешательства [327]. По мнению исследователей, хирургическое удаление рубца необходимо сочетать с терапевтическим и физиотерапевтическим лечением [90, 113], что улучшает клинические и косметические результаты [58].

Хирургическое иссечение ГР и КР в сочетании с инъекциями стероидов [10, 253] снижает рецидивирование до 50% и ниже, а комбинация лучевой терапии и хирургии ведет к повторному развитию рубца в 10% случаев [217].

Хирургическое иссечение патологических рубцов с последующим курсом ультрафонофореза ферментов [48], использование силиконового геля [56; 217], введение средств с гиалуронидазной и противофиброзной активностью сразу после полной эпителизации раны или снятия швов [28] позволяют добиться лучших результатов. Иммуномодулирующая терапия позволяет достичь положительных результатов в 3 раза чаще [10].

Наиболее эффективной в отношении ГР и КР является ранняя профилактика развития избыточных рубцов [86, 52, 110, 327, 274]. Предотвратить раз-

вите рубца легче, чем лечить уже сформированный [56]. В случае оперативного вмешательства проведение профилактики следует начинать во время и даже до операции [327]. Профилактика избыточных рубцов: некрэктомия, снижение риска развития инфекции, снятие напряжения, гидратация/проклеивание/окклюзия и давление [109, 120, 249, 291, 327].

Получить хороший терапевтический и косметический результат можно только с использованием комплексного персонализированного лечения [48].

Подводя итог, необходимо отметить, что в мире наблюдается увеличение частоты развития патологических рубцов после плановых оперативных вмешательств, различных травм, ожогов, ранений [94, 97, 102]. Проблема пациентов с рубцовыми изменениями кожи ввиду своей распространенности и негативного влияния, оказываемого на психологическое состояние и качество жизни, представляет собой значимую медико-социальную проблему [29, 48, 72, 125, 223, 338].

Патогенетические механизмы образования рубцовой ткани, включающие: интенсификацию синтеза коллагеновых волокон; влияние различных факторов роста на синтез компонентов ВКМ; аномальную пролиферацию фибробластов; повышение активности ингибиторов ММП; нарушение процессов апоптоза и др. [193, 245, 270, 276], нуждаются в уточнении [28, 87, 115, 195, 227, 257, 324, 339]. Методы диагностики (рейтинговые шкалы, спектроскопия, ОКТ, лазерные методы, УЗИ, гистологические исследования, др.) [5, 70, 103, 104, 107, 159, 176, 199, 216, 282] требуют систематизации и разработки рекомендаций по применению диагностических схем для пациентов разных возрастных групп для наиболее точной оценки всех характеристик и параметров рубцовой ткани, определения морфологических и гистологических различий видов патологических рубцов [26, 76, 103, 216, 316, 327].

Несмотря на активное развитие современной медицины и значительное расширение спектра возможностей для коррекции рубцов, имеющийся комплекс медикаментозных (КС, ферментные препараты, иммуномодуляторы, др.), физиотерапевтических (терапия давления, криодеструкция, лазерная и

лучевая терапии, др.), хирургических методов и средств профилактики [1, 7, 39, 43, 54, 57, 98, 127, 174, 175, 238, 327, 328], их эффективность по-прежнему имеет ограниченный характер, связанный с высокой вероятностью рецидивирования и появления побочных эффектов [61, 149, 169, 254, 294, 300, 314, 327].

Для достижения оптимальных результатов лечения, сокращения длительности реабилитации пациентов с патологическими избыточными рубцами необходимо дальнейшее совершенствование методов лечения путем проведения комплексных исследований, что делает нашу работу своевременной и актуальной.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на клинических базах кафедры общей хирургии и кафедры детской хирургии с курсом ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №2» г. Ставрополя, ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя, ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница».

### 2.1. Дизайн и объект исследования

В соответствии с поставленными в исследовании задачами основу настоящей работы составили четыре направления научно-исследовательского поиска (табл. 1):

1. Создание оптимальной, информативной, удобной в практическом применении комплексной программы по выявлению риска развития патологического рубца после травм и оперативных вмешательств в возрастном аспекте.
2. Определение персонифицированного подхода в профилактике избыточного рубцеобразования в зоне повреждения покровных тканей у пациентов, имеющих риск развития гиперплазии.
3. Определение эффективных методов ранней диагностики и методов динамического наблюдения развития патологического рубца в зоне повреждения покровных тканей.
4. Разработка и внедрение комплексного лечения патологических рубцов в ранние сроки его развития.

Таблица 1 – Дизайн и объект исследования

<b>Цель исследования</b>			
Улучшение результатов лечения пациентов с хирургической патологией, травмами и ожогами путём выявления риска развития патологического рубцеобразования и персонализированного применения противофиброзных лечебно-профилактических комплексов, повышающих качество жизни больных в разных возрастных группах			
<b>Основные блоки исследования</b>			
<b>1 блок</b> I этап. Определение риска развития патологического рубца после операций, травм, ожогов. Выделение групп риска среди пациентов	<b>2 блок</b> Определение эффективного метода профилактики роста патологического рубца в зоне повреждения покровных тканей	<b>3 блок</b> Определение эффективных методов ранней диагностики патологического рубца и тактики динамического наблюдения в рамках восстановительного лечения и реабилитации	<b>4 блок</b> Разработка схемы комплексного лечения патологического рубца на ранних сроках его развития
<b>Тип исследования, время выполнения, возрастные группы пациентов, число участников исследования</b>			
Ретроспективное сплошное (изучение факторов, влияющих на развитие патологического рубца). 2007–2018, 12 лет – 55 лет (n=100). Проспективное сравнительное (оценка данных пациента по шкале определения риска развития патологического рубца), включение или невключение пациента в группу риска. 2015–2021, 12 лет – 55 лет (n=439, из них в группу риска включены 168)	Ретроспективное, проспективное случай-контроль. 2014–2020, 12 лет – 55 лет (n=168)	Ретроспективное, проспективное сравнительное. 2012–2020, 12 лет – 55 лет (n=168)	Ретроспективное, проспективное сравнительное. 2012–2020, 12 лет – 55 лет (n=123)

### **2.1.1. Этапность изучения и внедрения методов профилактики развития и лечения патологических рубцов**

Изучены различные аспекты проблемы развития патологических рубцов после травм и операций в различных возрастных группах.

Проанализированы истории болезни и амбулаторные карты послеоперационного наблюдения детей и взрослых в течение 20 лет (с 12 марта 1998 по 17 апреля 2018 года). Проведён анализ всего периода, включая отдельные периоды, с учетом появившихся изменений в диагностических и лечебных подходах, что связано в особенности с началом активного применения малоинвазивных методов хирургического лечения.

В ретроспективное исследование по выявлению риска развития патологического рубца включено 100 пациентов 12–55 лет обоего пола, у которых после перенесенных операций и травм формировались нормотрофические и патологические рубцы.

Общее количество пациентов на этапе исследования риска развития патологических рубцов, включая ретроспективный анализ, – 439 человек.

Из них в группу риска развития патологического рубцеобразования включены 168 пациентов с ожоговой травмой и планируемыми и проведенными оперативными вмешательствами с наличием риска развития патологических рубцов. 271 пациент с минимальным риском и без выявленных факторов риска выведен из исследования.

В группы лечения пациентов после перенесенных травм и хирургических вмешательств вошли 123 пациента с послеоперационными и посттравматическими незрелыми патологическими рубцами (до 3 месяцев с момента получения раны).

Возраст пациентов: 12–55 лет.

Пол: мужской, женский.

Контрольные группы: пациенты от 12 до 55 лет обоего пола, ранее пролеченные – ретроспективный анализ и включенные проспективно.

## 2.1.2. Методология исследования

Дизайн исследования: открытое клиническое сравнительное контролируемое исследование.

Включение случайной выборкой по критериям включения и исключения.

Распределение больных по группам в зависимости от проводимого исследования представлено на рисунке 1.

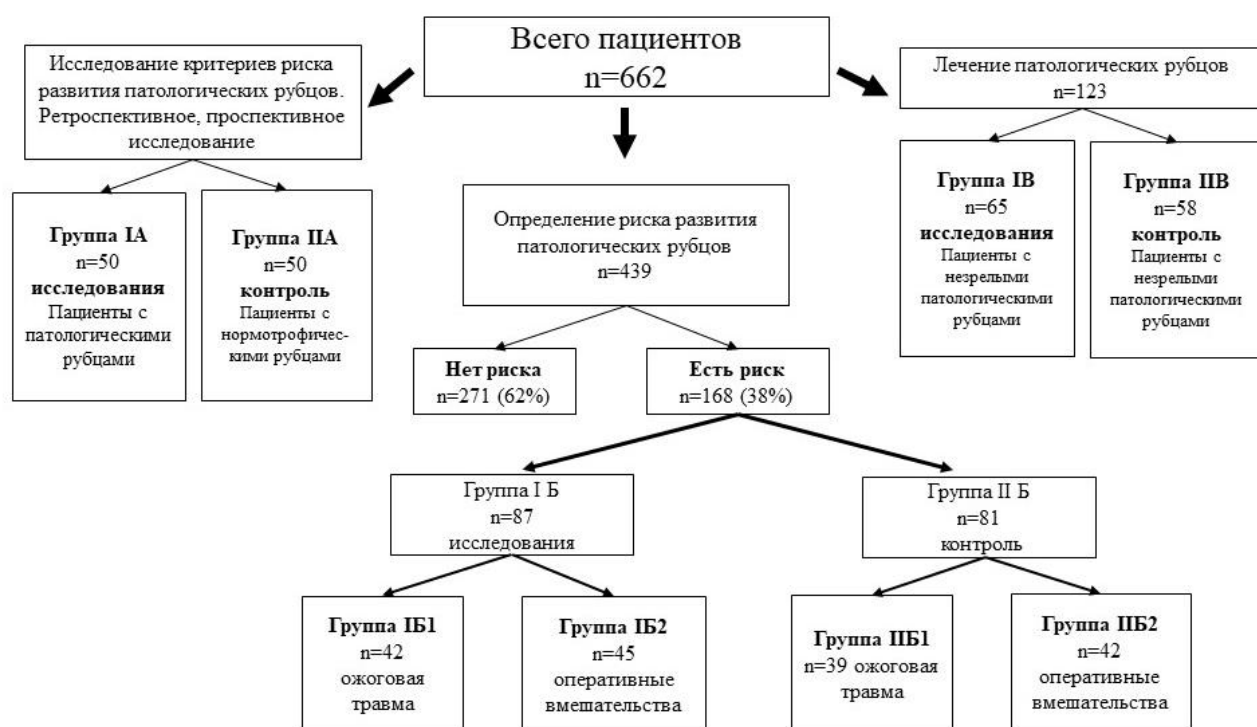


Рис. 1 – Общая схема распределения пациентов по группам

Распределение по группам на основании проводимого исследования:

1. Определение риска развития патологического рубцеобразования. Всего 100 пациентов, изученных ретроспективно и проспективно.

Группа IA – основная, состоящая из 50 пациентов с уже сформированными патологическими рубцами после перенесенных травм, включая ожоговые поражения, и оперативных вмешательств. Возраст 12–55 лет.

Группа ПА – контроля, 50 пациентов с развившимися после перенесенных оперативных вмешательств и ожоговых травм нормотрофическими рубцами, в возрасте от 12 до 55 лет обоего пола.

## 2. Инвазивно-профилактическое лечение.

Включены пациенты, у которых выявлен риск развития патологических рубцов.

Всего 168 пациентов, разделены на две равнозначные по возрасту и полу группы.

Группа ИБ (исследования) – 87 пациентов.

Группа ИБ (контрольная) – 81 пациент.

В обеих группах пациенты разведены по подгруппам на основании вида обращения:

Группа ИБ1 (исследования) – 42 пациента с ожоговой травмой.

Группа ИБ1 (контрольная) – 39 пациентов с ожоговой травмой.

Группа ИБ2 (исследования) – 45 пациентов с ранами различной этиологии и предстоящими оперативными вмешательствами.

Группа ИБ2 (контрольная) – 42 пациента с ранами различной этиологии и предстоящими оперативными вмешательствами.

Критерии включения идентичны для всех групп:

1. Возраст – 12–55 лет.
2. Пол – женский, мужской.
3. Пациенты с хирургическими заболеваниями и травмами, требующими оперативного вмешательства.
4. Ожоги 2–3 ст. до 30% п.т. не более 3 суток от момента получения травмы.
5. Согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Отказ пациента.
2. Наличие воспалительных и инфекционных заболеваний.
3. Наличие гормональных декомпенсированных расстройств.

4. Врожденные патологии соединительной ткани.
  5. Постоянный прием гормональных препаратов, цитостатических химиопрепаратов.
  6. Возраст младше 12 лет и старше 55 лет.
  7. Невозможность контакта с пациентом по различным причинам.
  8. Почечная и печеночная недостаточности.
  9. Критические состояния (шок).
  10. Келоидоз.
  11. Ожоги 1 ст. и ожоги более 30% п.т.
3. Комплексное раннее лечение патологических рубцов (до 3 месяцев с момента получения раны).

Группа IB – исследования, вошли 65 пациентов.

Группа IB – контроля, 58 пациентов.

Критерии включения:

1. Возраст – 12–55 лет.
2. Пол – женский, мужской.
3. Послеоперационные развивающиеся патологические рубцы, вне зависимости от расположения, заживление первичным или вторичным натяжением без наличия на момент включения инфекционного воспаления и диастазов ран, не позднее 3 месяцев после оперативного вмешательства.
4. Патологические формирующиеся избыточные рубцы после травм на всех участках тела на ранних этапах созревания до 3 месяцев после повреждения.
5. Согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Наличие воспалительных и инфекционных заболеваний.
2. Отказ пациента.
3. Наличие гормональных декомпенсированных расстройств.
4. Врожденные патологии соединительной ткани.

5. Прием гормональных препаратов, прием цитостатических химиопрепаратов.

6. Возраст младше 12 лет и старше 55 лет.

7. Невозможность контакта с пациентом по различным причинам.

8. Почечная и печеночная недостаточности.

9. Критические состояния (шок).

10. Келоидоз.

11. Ожоги 1 ст. и ожоги более 30% п.т.

12. Срок более 3 месяцев с момента повреждения.

Критерии исключения из исследования во всех группах:

1. Отказ пациента от дальнейшего лечения и наблюдения.

2. Самостоятельный выход пациента из-под динамического наблюдения.

3. Потеря связи с врачом, неявка на прием к врачу.

4. Развитие сопутствующих патологий, оказывающих влияние на ранозаживление.

5. Наступление беременности.

Все пациенты разделены на возрастные группы и по гендерной принадлежности, что отражено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту и половому признаку

Возраст	Количество пациентов, n (%)		Всего, n (%)
	Женщин	Мужчин	
12–18 лет	37 (24,3%)	45 (32,4%)	82 (28,2%)
19–35 лет	63 (41,4%)	56 (40,3%)	119 (40,9%)
36–55 лет	52 (34,3%)	38 (27,3%)	90 (30,9%)
Всего пациентов	152 (52,2%)	139 (47,8%)	291 (100%)

Разделение на группы в зависимости от возраста и пола пациентов, включенных в исследование эффективности профилактики и лечения патологических рубцов, представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика групп в зависимости от возраста и пола

Группа	Количество пациентов, n (%)	Средний возраст (лет)	Пол, n (%)	
			Ж	М
Инвазивно-профилактическое лечение (ИБ)	87 (51,8%)	27,3±13,3	47 (54,0%)	40 (46,0%)
Контроль (ИБ)	81 (48,2%)	32,7±10,3	41 (50,6%)	40 (49,4%)
Комплексное лечение (ИБ)	65 (53,4%)	29,6±12,5	36 (55,4%)	29 (44,6%)
Контроль (ИБ)	58 (46,6%)	29,3±11,9	28 (48,3%)	30 (51,7%)

## 2.2. Определение риска развития патологических рубцов

Для определения риска развития патологических рубцов в месте повреждения была разработана шкала определения риска развития патологических рубцов в виде программы для ПК, удобной для заполнения в амбулаторных и стационарных условиях при первичном осмотре обращающихся за медицинской помощью (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021614200 от 19.03.2021) (Приложение 1).

С целью выявления имеющих наибольшее значение факторов риска развития избыточных рубцов были проведены ретроспективное и проспективное исследования, в которые включены две группы, каждая из которых включала 50 человек: контрольную группу составили пациенты, у которых после операций и травм развились малозаметные нормотрофические рубцы, не вызывающие физического или эмоционального дискомфорта; в основную группу вошли пациенты со сформировавшимися после оперативных вмешательств и повреждений патологические избыточные рубцы. Проведены изучение анамнестических данных, сравнительный анализ лабораторных данных, включая

группы крови, описания соматического статуса, семейного анамнеза, видов проведенного лечения, включая хирургическую тактику и динамику заживления.

Изучение белковых профилей в образцах рубцовой ткани проводилось путем капиллярного электрофореза на чипе. Взятую ранее путем эксцизии во время реконструктивной пластики патологических рубцов и устранения рубцовых контрактур с иссечением гипертрофических рубцов соединительную ткань (0,5 г) измельчали и заливали 1 мл NaCl (0,9%) в пробирке типа Эппендорф и оставляли на 24 часа при температуре 4°C. Полученный экстракт затем центрифугировали при 12000 g в течение 20 мин и проводили капиллярный электрофорез на чипе для анализа белков с использованием автоматической системы Experion System («Bio-Rad», США).

Определение в периферической крови уровня протеинов. Пациентам основной группы определяли уровень некоторых протеинов в периферической крови по общепринятым методикам [В.С. Камышников, 2009]:

- альбумин в сыворотке крови определяли по реакции с бромкрезоловым зеленым;
- СРБ определяли с помощью латексного экспресс-теста, который предназначен для качественного и полуколичественного определения СРБ в неразведенной сыворотке крови. Использовались реактивы Humatex CRP (Human GmbH., Германия);
- гаптоглобин и церулоплазмин определяли иммунотурбидиметрическим методом.

### **2.3. Методы исследования, применяемые для оценки роста и развития патологических избыточных рубцов**

В работе использовались методы исследования, применяемые в повседневной практике врачей хирургов, травматологов, доступные и не относящиеся к дорогостоящим. Также в ограниченной выборке пациентов проводились

гистологическое и гистохимическое исследования биоптатов тканей, не относящиеся к рутинным методам исследования.

Использованы стандартные методы физикального обследования, сбор анамнестических данных, ультразвуковое исследование и дерматоскопия.

### **2.3.1. Ультразвуковое исследование формирующегося рубца в динамике**

УЗИ проводилось для отслеживания изменений в покровных тканях в области заживающей раны и формирующегося рубца для своевременного определения возникновения признаков, характерных для развития патологического рубца. Такими признаками являются длительные застойные явления в тканях, отек, повышение плотности соединительной ткани и увеличение ее массы в глубоких слоях дермы, смещение границ слоев кожи и подкожножировой клетчатки, снижение скорости кровотока в области повреждения.

Для проведения УЗИ использовалось следующее оборудование:

Стационарный ультразвуковой сканер SonoAce-8800 (Medison) МТ «Digital GAIA», монитор – 15" (36 см). Режимы сканирования: В, 2В, М, В+М; постоянный и импульсный доплер; спектральный доплер: CW, PW; цветное доплеровское картирование; энергетический доплер (дуплексный и триплексный режим).

Система FreeHand 3D:

– восстановление объемной структуры поверхностей тканей (функции увеличения, вращения и т.д.) при работе с обычными датчиками;

– восстановление объемной структуры сосудов в режиме энергетического доплера.

Применяли УЗИ линейным датчиком в диапазоне частот от 7,5 МГц до 19 МГц, визуализируя следующие структуры: эпидермис, дерму, гиподерму, мышечные структуры, придатки кожи, а также сосудистый рисунок и его структуру.

Выполнялось сканирование области формирующегося рубца, подлежащих и окружающих тканей. Кожный рубец просматривался в поперечной плоскости как участок отличающейся эхогенности, с прерыванием подлежащей гиперэхогенной границы между дермой и гиподермой.

### **2.3.2. Дерматоскопия в динамическом наблюдении развития и созревания рубца**

Дерматоскопия не являлась основным методом диагностики рубцового процесса. Использование дерматоскопии в данном исследовании носило вспомогательный характер – в качестве дополнительного пункта подтверждения наличия клинических данных.

Применялись методы дерматоскопии с использованием следующего оборудования:

– Видеодерматоскоп Dr.Camscope LED-105 (производство – Южная Корея, Sometech Co., Ltd.).

– Дерматоскоп KaWe Eurolight D30 (производство – Германия).

Видеодерматоскоп позволял получить на мониторе цветное качественное изображение с высоким разрешением для проведения точной и достоверной диагностики и увидеть видеоизображение формирующегося рубца в зоне предшествовавшего повреждения до, в процессе и после лечения, детально за счет электронного увеличения (до  $\times 400$ ) рассмотреть изменения формы и цвета тканей, функциональные и структурные изменения. Данный метод является неинвазивным и безболезненным.

### **2.3.3. Гистоморфометрические и иммуногистохимические методы исследования рубцовой ткани**

Гистологическое, морфометрическое и ИГХ-исследования проводились

на базе гистохимической лаборатории кафедры гистологии (заведующая кафедрой – профессор, д.м.н. А.Г. Сирак) и на базе НИО ЦПМ – лаборатория регенеративной медицины (начальник центра персонализированной медицины – к.м.н. Д.В. Бобрышев) ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Использованное оборудование:

- Микроскопическое исследование в нативных или окрашенных мазках.
- Иммуноферментный планшетный спектрофотометр (ридер) «Stat Fax 2100» с набором светофильтров для определения оптической плотности исследуемого раствора в лунках стандартного планшета.
- Встряхиватель-термостат «Stat Fax 2200».
- Автоматическое моеющее устройство планшетов (вошер) «Stat Fax 2600».
- Комплексная ИФА-лаборатория: спектрофотометр модель «680 Био-Рад», вошер – PW40 «Био-Рад», шейкер-термостат (встряхиватель).
- Биохимический автоматический анализатор «SAPPHIRE 400».
- Наборы реактивов.
- Иммуногистохимическое исследование выполняется на иммуногисто-стейнере Leica Bond MAX с применением системы детекции Bond Polymer Refine Detection.
- Центрифуга ARMED CH80-2S, габариты (Д×Ш×В): 300×280×270 мм, скорость 100–4000 об/мин, вместимость 12 шт.

Биоптаты тканей взяты у 49 наблюдаемых пациентов из групп с уже сформированными рубцами, из них 16 детей от 12 до 18 лет. Все пациенты проходили хирургическое лечение по поводу ожогов, также хирургических вмешательств при травмах и хирургических патологиях, обратились для выполнения первичных или повторных реконструктивных оперативных вмешательств. Взятие материала рубцовой ткани проводилось с целью выявления групп риска.

Распределение пациентов по группам исследования (табл. 4): в группе IA – 34 пациента с патологическими рубцами, из них 23 старше 18 лет и 11

детей; в группу ПА (контрольная) вошли 15 пациентов, из них 5 детей, в эту группу включены пациенты, у которых проведены различные хирургические вмешательства (герниопластика, аппендэктомия) без последующего патологического рубцевания.

Таблица 4 – Распределение наблюдаемых пациентов по группам  
в зависимости от возраста

Пациенты	IA группа		ПА группа (контрольная)		Всего
	Кол-во	%	Кол-во	%	
Взрослых (18–55 лет)	23	47,0	10	30,3	33
Дети (12–18 лет)	11	22,4	5	31,2	16
Всего	34	69,4	15	30,6	49

Также мы распределили пациентов в зависимости от этиологических причин образования различных видов рубцов (табл. 5). В IA группе наиболее встречаемой причиной образования рубцов стали ожоги – 13 (38,23%).

Таблица 5 – Распределение наблюдаемых пациентов в зависимости  
от причины патологического рубцеобразования

Причина рубцеобразования	IA группа (n=34)	
	Кол-во	%
Травмы	10	29,4
Ожоги	13	38,2
После реконструктивных оперативных вмешательств	11	32,4

Взятие материала в группах исследования гипертрофического и келоидных рубцов осуществляли в основном на 30–40-е сутки, через 3 месяца, 5–6 и 12–16 месяцев. В группе с риском развития патологического рубца взятие осуществляли на 1, 5, 8 и 14-е сутки.

Проводилось как иссечение патологического рубца, так и взятие материала из интактных участков кожи. Взятие участка производили при помощи

одноразового панча для биопсии кожи – Dermo Panch (Sterylab, Италия). Схема взятия материала для исследования представлена на рисунке 2.

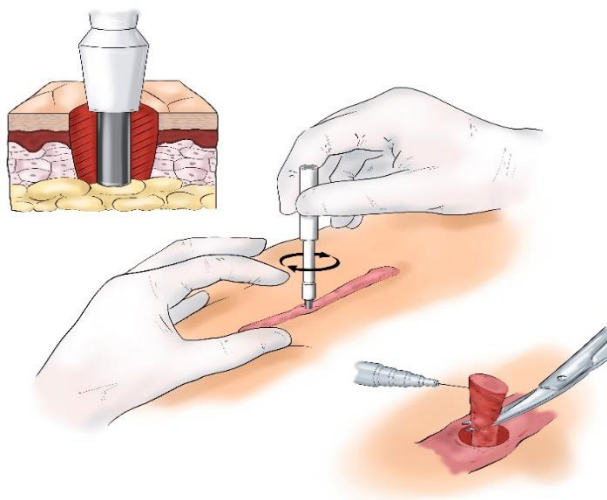


Рис. 2 – Схема методики взятия биоптата кожи

После иссечения или точечной биопсии фрагмент кожи помещали в фиксатор (10% нейтрального формалина). Далее проводился стандартный протокол проводки с помощью гистопроцессора карусельного типа Citadel 2000 (Germany), далее заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4,0–6,0 мкм приготавливались на механическом микротоме Finesse 325 (Thermo Scientific, Germany). Далее полученные срезы тканей проходили депарафинизацию с ксилолом и выполнялось окрашивание. Окрашивание проводилось при помощи гематоксилина и эозина в аппарате Leica Autostainer XL или по Ван Гизону, с помещением под покровное стекло в аппарате Leica CV 5030, трехцветное окрашивание по Массон с анилиновым синим (набор Masson Trichrome производства Bio-Optika, Италия).

В ходе микроскопического исследования гистологических препаратов проводились оценка послойной структуры рубцовой ткани, измерение толщины, определение расположения и направления хода коллагеновых волокон, идентификация сосудистого компонента, его рисунка и структурных особен-

ностей, площади русла, проведен подсчет клеток, участвующих в воспалительной реакции и процессе продукции коллагеновых волокон. При помощи программы ImageJ (Национальный институт здоровья, США) проводилось морфометрическое исследование. После окраски с использованием метода Ван Гизона высчитывали соотношение площади, занятой окрашенными волокнами коллагена, к общей площади ткани на срезе:

$$S_{\text{отн}} = \frac{S_{\text{колл}}}{S_{\text{тк}}} \times 100\%$$

где  $S_{\text{отн}}$  – относительная площадь коллагена на срезе;  $S_{\text{колл}}$  – площадь, которую занимают коллагеновые волокна;  $S_{\text{тк}}$  – исследуемая на микропрепарате площадь.

Используя Фурье-анализ в обработке и анализе СЗМ-изображений и СЗМ-данных, полученных сканирующими зондовыми микроскопами компании «НТ-МДТ», в формате MDT, оценивали толщину коллагенового волокна (Image Analysis 3, NT-MDT).

ИГХ-исследование проведено на иммуногистостейнере Leica Bond MAX (Leica Microsystems, Франция) с использованием детекции Bond Polymer Refine Detection (Leica Microsystems, Франция). Микроскопический и морфометрический анализ гистологических препаратов и их фотографирование производились с помощью светового микроскопа Olympus CX41 (Olympus, Germany). Использовались реактивы компании Хеликов (Bio-Rad Laboratories, США).

В группах исследования при применении ОТА и холодного плазменного потока проводили анализ тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor – PDGF), трансформирующего фактора роста (transforming growth factor beta – TGF- $\beta$ ), фактора роста эпителия (epithelium growth factor – EGF), фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), ядерного антигена пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen – PCNA), матричных металлопротеиназ (ММП), участвующих в формировании внеклеточного матрикса.

ИГХ-реакции проведены с использованием первичных моно- и поликлональных антител (Dako A/S, Дания): CD105; CD34; CD140b; PDGFs; к COL I, COL III и COL IV типов.

Для количественной оценки результатов ИГХ-исследования и с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия) получали по 10 микрофотографий одного биоптата. Оценивали площадь иммунопозитивных структур, относили её к общей площади кадра и рассчитывали показатель относительной площади (%), в котором и выражалась экспрессия исследуемых маркеров. Для каждого наблюдения оценивали коэффициент экспрессии по формуле

$$K = \frac{\sum (B \times P)}{100}$$

где B – интенсивность окраски в баллах (от 0 до 3); P – процент окрашенных клеток (от 0% до 100%) при каждом значении B [11].

В группах исследования, куда отнесены пациенты с развивающимися патологическими рубцами, проведено морфометрическое исследование биоптатов, где оценивались особенности строения экстрацеллюлярного матрикса и количественный состав клеток воспаления.

ИГХ-реакции проведены с использованием первичных моно- и поликлональных антител (Dako A/S, Дания): CD 68; p53; bcl-2.

CD 68 – маркер активности макрофагов в тканях; p53 – маркер клеточного апоптоза; bcl-2 – ингибитор клеточного апоптоза.

## **2.4. Методы динамического наблюдения пациентов с риском развития патологических рубцов и в процессе комплексного лечения с применением дистанционных и современных цифровых технологий**

### **2.4.1. Персоналифицированная амбулаторная карта пациента**

Для реализации амбулаторного этапа лечения пациентов с патологическими рубцами и наблюдения за пациентами с ранами и рубцами нами была разработана программа для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубцы» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020661221 от 18.09.2020. Авторы: Владимирова О.В., Григорова А.Н., Коновалов С.С., Минаев С.В., Владимиров В.И.) для врачей, осуществляющих наблюдение за пациентами. Данная программа может быть установлена на любой персональный или переносной компьютер, имеет удобный интерфейс и проста в использовании.

Программа для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубцы» позволяет врачу, под чьим наблюдением находится пациент после травм и операций, отслеживать динамику реабилитационного периода, восстановление после травмы или операции, развитие рубца в области операции или травмы, эффективность лечения с возможностью изменять назначения по мере необходимости, иметь быстрый и закрытый доступ к информации о пациенте. Карта ведется врачом в динамике на основании наблюдения за пациентом в течение периода его выздоровления и реабилитации. Карта предусматривает доступ к информации о пациенте только лечащим врачом по индивидуальному паролю. В программе возможно создание каталога пациентов с быстрым поиском пациента, что можно увидеть на рисунке 3. Такая карта заполняется врачом на приеме, по результату осмотра и обследования. Частота заполнения зависит от индивидуально подобранной программы наблюдения по виду и тяжести забо-

левания или травмы, интенсивности роста патологического рубца, необходимости коррекции проводимого лечения и направления пациента на дополнительные исследования или процедуры.

Диспансерная карта раны-рубцы

Указатель

Пациенты

Новая карточка Открыть карточку Удалить карточку

№	Фамилия	Имя	Отчество	Дата рождения	Пол	Заметки	Дата создания
1	Иванов	Иван	Иванович	23.07.1999	М		23.07.2020
2	Ханькова	Марьянна					
3	Петров	Кондратий	Касьянович				23.07.2020 17:...
4	Мыштина	Марфа	Фомеевна				23.07.2020 20:...
5	Петрова	Ольга					23.07.2020 20:...
10	Сидорова	Оксана	Гаджибековна				23.07.2020 22:...
11	Прокашев	Федосий	Панкратиевич				23.07.2020 22:...
12	Ахматов	Захар	Федорович				23.07.2020 22:...
13	Северин	Капитон	Капитонович				23.07.2020 22:...
14	Тетерев	Потап	Агапович				23.07.2020 22:...
15	Васнецов	Юли	Казимирович				23.07.2020 22:...
16	Александровична	Таисия	Валентиновна				23.07.2020 22:...
17	Койчева	Зинаида	Савелиевна				23.07.2020 22:...
18	Решетилов	Михаил					23.07.2020 22:...
19	Седегова	Эмилия	Михаиловна				23.07.2020 22:...
20	Седых	Андрей	Сидорович				23.07.2020 22:...
21	Еренина	Василиса					23.07.2020 22:...
22	Гусарова	Варвара	Станиславовна				23.07.2020 22:...
23	Погодова	Лилия	Арсентьевна				23.07.2020 22:...

Всего: 30

Рис. 3 – Интерфейс программы для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубцы»

Индивидуальные данные пациента после подписания стандартного согласия об обработке персональных данных, утвержденного лечебным учреждением, вносятся в карту, имеющую удобную для заполнения структуру, не противоречащую стандартам амбулаторных медицинских карт. Пример такой карты приведен на рисунке 4.

Карточка

Пациент Осмотр Показатели Лечение

№	
Фамилия	Иванов
Имя	Иван
Отчество	Иванович
Дата рождения	23.07.1999
Пол	М
Заметки	
Дата создания	23.07.2020

Рис. 4 – Карточка пациента в программе для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубцы»

Данные пациента, как субъективные, включая жалобы, анамнестические данные, так и результаты осмотра, вносятся в отдельные графы, которые представлены на рисунке 5.

Анамнез	
Перенесенные травмы, операции (вид, дата)	-
Особенности оперативных вмешательств	-
Тип заживления	-
Сроки снятия швов	-
Перенесенные ранее заболевания	-
Соматические патологии	-
Аллергологический анамнез	-
Трансфузионный анамнез	-
Проведенное ранее медикаментозное и др. Лечение	-
Диагноз	-
Осмотр	
Состояние	удовлетворительное
Неврологический статус	адекватен, конкретен, во времени и пространстве ориентирован верно
Сон	не нарушен
Координация движений	не нарушена
Сухожильные рефлексы	живые
Патологические рефлексы	отсутствуют
Зрение, слух, обоняние, вкус, осязание	не нарушены
Кожные покровы	
Кожные покровы	нормальной окраски
Влажность кожных покровов	нормальные
Рисунок кожи	умеренно выражен

Рис. 5 – Фрагмент карточки пациента, заполняемый врачом

При заполнении такой карты в динамике во время осмотров пациента при повторных приемах у врача нет необходимости повторно заполнять основную статическую часть карты, включая персональные данные, анамнез и вносить данные ранее проведенных осмотров, карта ведется непрерывно. Данная карта заполняется в динамике врачом. Врач имеет возможность быстрого и полного доступа к информации о пациенте в динамике. Также использование данной карты позволяет сократить время заполнения документации и снизить трудоемкость процесса и нагрузку на врача.

В динамике врач получает возможность не только сравнения по отдельным параметрам динамики процесса заживления или развития рубца, но и увидеть графическое отображение изменений, что видно на рисунке 6.

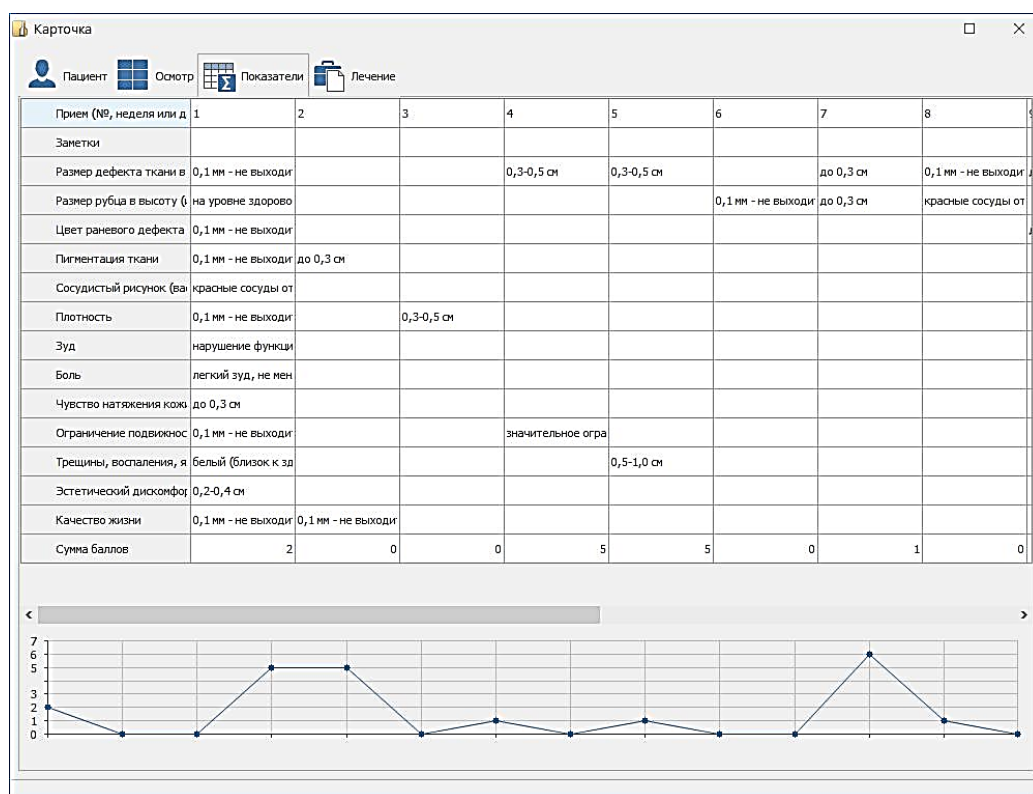


Рис. 6 – Данные осмотров пациента в динамике по основным показателям заживления и формирования рубца в карточке пациента в программе для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубцы»

Основываясь на практических рекомендациях в лечении рубцов (2011), наиболее широко используется Шкала субъективной и объективной оценки рубца (POSAS). Шкала POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale, Draaijers, 2004) подразумевает определение состояния рубца как врачом, так и самим пациентом, который самостоятельно проводит идентификацию выраженности причиняемого рубцом дискомфорта (боль, зуд), оценивает его внешний вид (цвет, толщину и др.). Наиболее часто шкалу POSAS применяют для диагностики послеоперационных рубцов (Приложение 2). Стандартное описание внешнего вида рубца не учитывается в общий балл. Чем выше общий балл, тем хуже состояние рубца.

С учетом недостаточного, с нашей точки зрения, объема информации, включенной в данную шкалу и другие существующие шкалы оценки рубцового процесса, нами были разработаны авторские методы оценки данного процесса в динамике.

#### **2.4.2. Дистанционное динамическое наблюдение в приложении для мобильных устройств «Дневник рубца»**

Разработана программа для ЭВМ в виде приложения для мобильных устройств «Дневник рубца» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019666850 от 16.12.2019. Авторы: Владимирова О.В., Минаев С.В., Зыбинский И.А.), предназначенного для персонифицированного дистанционного наблюдения пациентов после травм и оперативных вмешательств с развивающимися патологическими рубцами и в процессе заживления ран. Заполняется такой дневник 1 раз в неделю в течение первых 2-х месяцев наблюдения, затем 1 раз в 2 недели в течение 2-х месяцев и переходит на заполнение дневника 1 раз в месяц на весь оставшийся период динамического наблюдения, которое в среднем продолжается 12–18 месяцев, до полного созревания рубца или до достижения желаемого эффекта в лечении. При возникновении необходимости очной консультации врач приглашает пациента на прием в личном чате в приложении.

Основные характеристики приложения «Дневник рубца»:

1. Создание индивидуальной карты пациента, отображающейся у врача и закрытой для просмотра третьими лицами.
2. Возможность консультироваться со специалистом в чате приложения и изменять лечение под наблюдением врача в любое время. Врач получает оповещение о сообщении в приложении и может ответить на него в удобное время.
3. Возможность легко и быстро отслеживать изменения в течении раневого процесса и созревания рубцовой ткани путём выбора характеристик в

таблице параметров самим пациентом, так как параметры представлены в упрощенной форме и имеют пояснительные записки в инструкции к приложению «Дневник рубца».

4. Возможность дополнять информацию для себя и врача в комментариях к таблице и прикреплять фото, доступное только пациенту и врачу.

Показатели развития рубца, по которым пациент проводит самостоятельную оценку и заполняет дневник, выставя баллы:

1. Размер в ширину (только для п/операционных рубцов). Измеряется стандартной линейкой с градуировкой в сантиметрах и миллиметрах.

Критерий оценки:

0 баллов – 0,1 см – рубец при самостоятельном осмотре пациентом с его точки зрения не выходит за пределы п/о раны, тонкий, практически незаметный.

1 балл – до 0,3 см – тонкий, но видимый невооруженным глазом.

2 балла – 0,3–0,5 см – широкий, выходит за пределы послеоперационной раны.

3 балла – 0,5–1,0 см – значительно выходит по ширине за пределы зажившей послеоперационной раны, сильно заметный.

4 балла – более 1 см.

2. Размер в высоту (измеряется линейкой со стандартной градуировкой, начинающейся без пробелов с 0 см):

0 баллов – рубец находится на уровне здоровой кожи, при осмотре со всех сторон не выступает над поверхностью, гладкий, плоский.

1 балл – до 0,2 см – слегка возвышается над уровнем здоровой кожи.

2 балла – 0,2–0,4 см над уровнем здоровой кожи.

3 балла – 0,4–0,6 см над уровнем здоровой кожи.

4 балла – более 0,6 см над уровнем здоровой кожи.

3. Цвет рубца. Оценивается по цветовой шкале, приведенной в приложении для образца:

0 баллов – белый или телесный, близок по цвету к здоровой коже или совпадает с ним.

1 балл – розовый цвет – рубец светлый, но отличается от здоровой кожи более розовым окрасом.

2 балла – красный цвет рубца – окрас тканей рубца яркий, отличается от здоровой кожи значительно.

3 балла – бордовый (темно-красный) – цвет рубца, насыщенный темно-красный.

4 балла – синюшно-бордовый, с цианотичным оттенком.

4. Пигментация. Оценивается наличие темного пигмента в рубце, который может окрашивать рубец на всем протяжении или участками от рыжего до темно-коричневого цвета:

0 баллов – нет признаков скопления пигмента в рубце, окраска рубца равномерная.

1 балл – отдельные точечные бледно-коричневые или рыжие пятна пигмента.

2 балла – отдельные небольшие пигментированные пятна, общая площадь менее 3 см в пределах одной анатомической зоны.

3 балла – группы пигментированных пятен занимают не более половины площади всего рубца.

4 балла – группы пигментированных пятен обширные, вплоть до сплошной окраски рубца.

5. Сосудистый рисунок (васкуляризация). Оценка проводится на основании наличия видимой капиллярной дермальной сетки, пациент осматривает рубец и отмечает степень выраженности сосудистой сетки. Для более точной оценки в приложении есть пять вариантов степени выраженности в картинках, соответствующие баллам:

0 баллов – сосудистая сетка не видна, рубец близок по цвету к окружающей здоровой коже.

1 балл – в рубце видны единичные розовые капилляры.

2 балла – в рубце видны красные сосуды отдельными тонкими нитями.

3 балла – хорошо видна красная сосудистая сетка.

4 балла – видна густая сеть сосудов яркого или темного цвета.

6. Плотность рубца. Оценивается путем надавливания пальцами в нескольких точках на рубец, сдавливанием рубца с боков:

0 баллов – не отличается от окружающей кожи, мягкий.

1 балл – немного уплотнен, умеренно отличается от окружающей здоровой кожи.

2 балла – рубец умеренно плотный, на нем остается слабый след после сдавливания.

3 балла – рубец плотный, следа от надавливания не остается.

4 балла – твердый, каменной плотности рубец.

7. Зуд. Оценивается по субъективным ощущениям:

0 баллов – отсутствие зуда.

1 балл – легкий зуд, не меняющий качество жизни.

2 балла – легкий зуд, усиливающийся в ночное время.

3 балла – постоянный зуд, купируется приемом противозудных препаратов.

4 балла – постоянный некупируемый зуд.

8. Боль. Болевые ощущения оцениваются субъективно:

0 баллов – отсутствие боли, жалоб не предъявляет.

1 балл – незначительная болезненность в рубце, не меняющая режим и распорядок дня.

2 балла – умеренная болезненность в рубце, усиливающаяся в ночное время, приводящая к беспокойству.

3 балла – постоянная боль в рубце, купируемая приемом НПВП.

4 балла – постоянная боль, купируемая только сильнодействующими и наркотическими анальгетиками.

9. Чувство натяжения кожи в области рубца:

0 баллов – отсутствие чувства натяжения кожи в области рубца.

1 балл – слабое чувство натяжения при работе конечности или участка тела.

2 балла – умеренное чувство натяжения, наблюдается и в покое, и при физической активности.

3 балла – чувство натяжения постоянное, беспокоящее пациента.

4 балла – боязнь совершать характерные движения из-за постоянного выраженного чувства натяжения кожи и рубца.

10. Ограничение подвижности в месте расположения рубца:

0 баллов – нет ограничения подвижности.

1 балл – ограничение подвижности в суставе или на участке тела незначительное, практически не чувствуется.

2 балла – есть чувство скованности при движении, ограничение в подвижности сустава есть, но привычную подвижность ограничивает умеренно, пациент может самостоятельно двигаться, одеваться, обслуживать себя и совершать все привычные действия.

3 балла – значительное ограничение в совершении привычных действий из-за рубцов.

4 балла – резкое ограничение подвижности в суставе или на участке тела за счет рубцов, невозможность совершать полноценно привычные действия.

11. Трещины, раны, язвы на рубце:

0 баллов – отсутствие каких-либо дефектов кожи в области рубца.

1 балл – имеется трещина или рана на рубце размером до 0,3 см, заживающая самостоятельно.

2 балла – имеется трещина или рана на рубце размером 0,3–0,5 см, заживающая при применении лекарственных средств.

3 балла – имеется трещина или рана на рубце размером 0,5–1,0 см, долго заживающая при применении лекарственных средств.

4 балла – рана более 1 см или более двух трещин большого размера на рубце, длительно не заживающие при применении лекарственных средств.

12. Эстетический дискомфорт, оценивается по самооощениям пациента (отношение к рубцу с точки зрения его влияния на внешний вид и отношение к себе):

0 баллов – пациент не обращает внимания на рубец, он его не беспокоит эстетически.

1 балл – постоянно помнит о рубце, но не слишком стесняется его.

2 балла – старается все время прятать рубец под одеждой.

3 балла – окружающие обращают на рубец внимание, и это сильно беспокоит пациента, вызывает развитие комплексов и психологического дискомфорта.

4 балла – не может смириться с наличием рубца на теле, постоянно о нем думает, прячет под одеждой, считает, что все его видят, что людям неприятно на него смотреть из-за рубца(ов), и это сильно беспокоит, приводит к стрессу.

13. Качество жизни (как наличие рубца влияет на социальную и физическую активность):

0 – никак не влияет, с появлением рубца на теле в жизни ничего не поменялось.

1 – старается меньше привлекать к себе внимание, меньше общается на работе, физическая активность сильно не страдает.

2 – старается не появляться в больших компаниях, не спрятав рубец под одеждой, ведет более закрытый образ жизни.

3 – отказ от занятий спортом, смена работы на более легкую из-за рубцов, дискомфорт в обслуживании самого себя в повседневной жизни.

4 – значительное ограничение физической активности, смена работы, значительное ограничение общения из-за постоянного стресса, отказывается от личной жизни.

Все вышеуказанные параметры отражены в приложении в виде удобной для заполнения таблицы, где пациенту необходимо только проставить баллы, соответственно своей оценки каждого пункта. Врач получает информацию в

виде цифровой шкалы и цветовых индикаторов каждого параметра, где зеленый цвет отражает положительную динамику и отсутствие выраженных жалоб, а красный – максимально негативную оценку параметра пациентом и отрицательную динамику на графике, что видно на рисунке 7. Минимальное количество баллов по сумме оценок параметров на одно заполнение дневника – 0, максимальное – 52 балла.

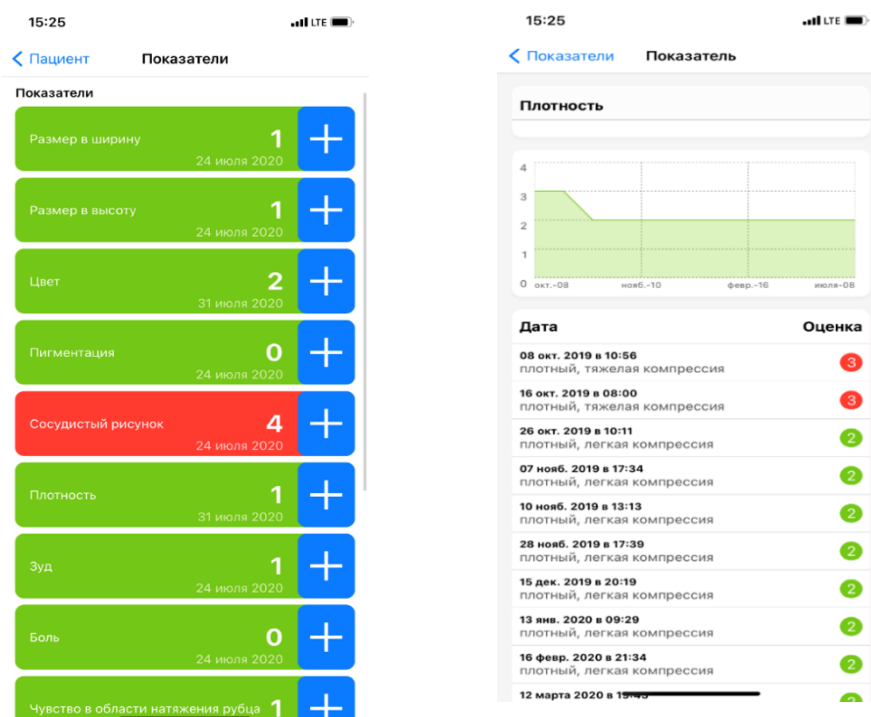


Рис. 7 – Интерфейс оценки параметров в приложении для мобильных устройств «Дневник рубца»

Данный «Дневник рубца» пациенты заполняли один раз в неделю, что давало возможность программе построить динамический график, отражающий изменения в субъективной оценке по всем параметрам (рис. 8).

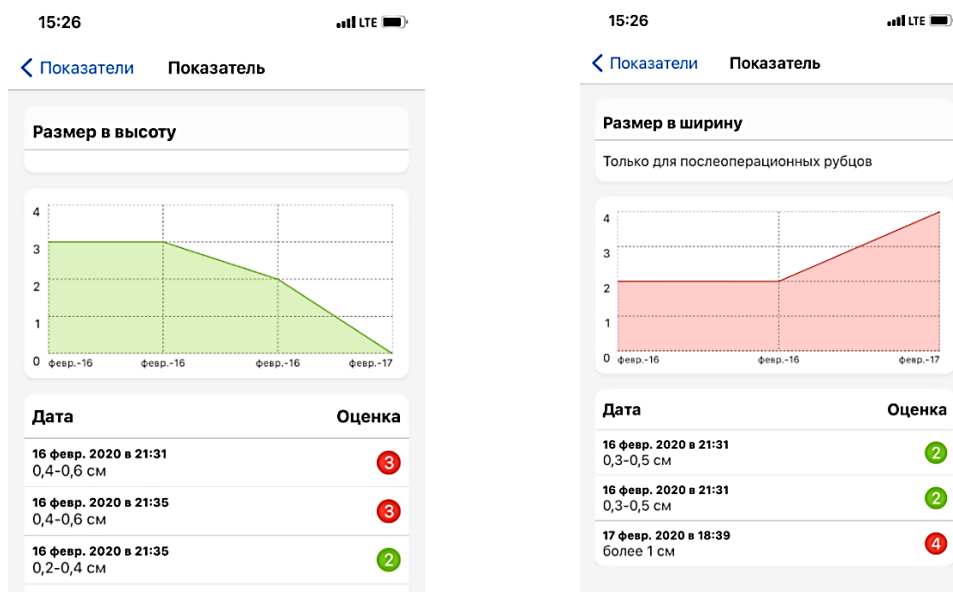


Рис. 8 – Оценка динамики показателей в приложении для мобильных устройств «Дневник рубца»

Разработанные автором комплексы программ для ЭВМ для персонифицированного наблюдения пациентов имеют режим совместимости и дают возможность внесения данных пациента из «Дневника рубца» в «Диспансерную карту раны-рубца», получать полную информацию о пациенте в графическом и числовом виде динамики по основным показателям реабилитационного и восстановительного периодов и корректировать программу лечения или профилактики, имея доступ ко всем назначениям данного пациента.

## 2.5. Методы профилактики развития патологических рубцов

Все пациенты разделены на категории на основании основной патологии и вида травмы: ожоги, оперативные вмешательства на передней брюшной стенке, оперативные вмешательства на мягких тканях.

В каждой категории оперируемых были выделены две равнозначные группы пациентов на основании метода выполняемого оперативного вмешательства.

### **2.5.1. Метод применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и потока холодной плазмы у пациентов с ожоговой травмой**

IB1 группа – исследования, 87 пациентов.

ОТА получали из аутокрови пациента.

Использованное оборудование:

– Центрифуга 80-2S Apexlab (Китай). Габариты (Д×Ш×В): 395x325x310 мм; скорость: 100–4000 об/мин; вместимость: 12 шт.

– Пробирки для плазмотерапии (Na-гепарин; гель: олефинолигомер) (ООО «Медицинские технологии доктора Рената Ахмерова», Россия).

Поток холодной плазмы с содержанием оксида азота генерирован воздушно-плазменным манипулятором аппарата «Плазон» (производство МГТУ им. Н.Э. Баумана, Россия).

Подготовка к оперативному вмешательству соответственно травме. Получение добровольного информированного согласия на оперативное вмешательство и участие в исследовании. Некрэктомия путем иссечения некротических тканей хирургическим скальпелем выполнялась с 3-х по 9-е сутки от момента получения травмы, тангенциальное иссечение грануляций при их наличии. Иссечение краев раны, с одномоментной аутодермопластикой с интраоперационной стимуляцией регенерации с применением ОТА путем введения в дермальные слои по периферии раны, перед раскладыванием и адаптацией кожного лоскута раневое ложе орошается оставшимся в пробирке раствором ОТА и обрабатывается потоком холодной плазмы из аппарата. Далее проводится интраоперационная стимуляция регенерации с применением потока холодной плазмы путём обработки всей поверхности раны, с запаиванием краев трансплантата и здоровой кожи (биосварка). Получен патент РФ на изобретение «Способ аутодермопластики расщепленным кожным лоскутом для восстановления кожного покрова при ожогах» №2753136 от 11.08.2021. Авторы: Владимирова О.В., Григорова А.Н., Гобеджишвили В.В., Минаев С.В., Владимир В.И., Бурковская О.Г.

Этапы оперативного вмешательства:

1. Обработка операционного поля раствором антисептика (0,5 % спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата).
2. Выполняется удаление грануляций и некротических масс до базального слоя (тангенциальное иссечение грануляций).
3. Одновременно с началом хирургического вмешательства медицинская сестра из периферической или центральной вены забирает 9 мл крови пациента вакутайнером в стерильную пробирку, содержащую олефинолигомер; проводится центрифугирование пробирки 3 минуты при 2500 оборотах. Кровь во время центрифугирования расслаивается, верхний слой состоит из плазмы, тромбоцитов, затем идет тонкий слой лейкоцитов и осадок более тяжелых форменных элементов. Хирург стерильным шприцем и иглой после обработки пробирки раствором антисептика берет слой плазмы с тромбоцитами. Игла меняется на другую стерильную необходимого калибра.
4. В окружающую рану кожу вводится ОТА порциями по 0,1 мл на 0,2–0,3 см введения иглы в длину, с 0,5–1 см промежутками по периметру всей раны. Раневое ложе обрабатывается ОТА путем орошения с покрытием всей раневой поверхности равномерно плазмой.
5. С выбранного донорского участка берется кожный лоскут дисковым электродерматомом на глубину 0,2 мм. Лоскут перфорируется 1:3 и адаптируется (укладывается на рану).
6. Донорская рана обрабатывается по всей поверхности потоком холодной плазмы, генерируемым аппаратом «Плазон» с температурой плазменного потока не выше 37°C.
7. Трансплантаты, уложенные и адаптированные на ранах, также обрабатываются потоком холодной плазмы в том же режиме. Края трансплантатов между собой и по всему периметру ран обрабатываются в более интенсивном режиме биосварки с целью фиксации к ране и здоровой коже с одновременной стимуляцией собственных факторов роста и подавления воспалительной иммунной реакции.

8. Донорская рана и зона трансплантации укрываются раневым сетчатым покрытием Воскопран (Воскопран® (Регистрационное удостоверение №ФСР2008/02203 от 17 марта 2015 г., БИОТЕКФАРМ, Россия)) и сухими стерильными марлевыми повязками.

Использование сочетания введения ОТА и аутодермопластики с финишной обработкой потоком холодной плазмы и запаиванием краев лоскутов и здоровой кожи по принципу биосварки с введением ОТА (со стороны раны), создание подложки из плазмы для донорского лоскута, забор лоскута на глубину 0,2 мм (стандарт составляет 0,3–0,4 мм) позволяет зафиксировать трансплантат на ране с достижением одновременно антибактериального и стимулирующего эффекта. Биосварка трансплантатов со здоровой кожей и между собой путем обработки потоком холодной плазмы является атравматичным методом дополнительной фиксации лоскута.

Благодаря забору более поверхностного (тонкого) лоскута сокращается срок заживления донорской раны. Путем стимуляции регенерации ОТА и потоком холодной плазмы улучшается приживление трансплантата, риск развития патологических рубцов снижается. Из-за глубокого иссечения грануляций минимизируется рост патологических избыточных рубцов в зоне трансплантации.

Безопасность метода: благодаря применению аутоплазмы, холодного плазменного потока и аутодермотрансплантатов использование данного метода не влечет за собой развитие аллергических и других иммунных реакций или угрожающих здоровью и жизни пациента состояний.

ПБ1 группа – контроля, 81 пациент. Пациентам выполнялось традиционное закрытие раны аутодермопластикой свободным расщеплённым лоскутом толщиной 0,3–0,4 мм в период с 3-х по 9-е сутки от момента получения травмы после выполнения некрэктомии за 1–3 суток до аутодермотрансплантации или с одномоментной некрэктомией и закрытием раны. Донорская рана и область

трансплантации закрываются раневым сетчатым покрытием Воскопран (Воскопран® (Регистрационное удостоверение №ФСР2008/02203 от 17 марта 2015 г., БИОТЕКФАРМ, Россия)) и сухими стерильными марлевыми повязками.

В послеоперационном периоде ведение ран в обеих группах традиционными методами, смена повязок 1 раз в 2 дня. В группе ИБ1 на 2, 3, 4-е сутки после операции проводится обработка зоны трансплантации холодным плазменным потоком.

### **2.5.2. Метод применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и потока холодной плазмы у пациентов с оперативными вмешательствами на туловище и конечностях**

Отличием от оперативного вмешательства при ожоговой травме является использование другой методики закрытия операционной раны без использования аутодермопластики.

ИБ2 группа – исследования. Подготовка к оперативному вмешательству соответственно хирургической патологии или травме. Получение добровольного информированного согласия на оперативное вмешательство и участие в исследовании. Операционный доступ. Оперативное вмешательство. Гемостаз, инъекционное введение ОТА (концентрированная обогащенная тромбоцитами аутоплазма) в стенки раны и внутридермально с последующим наложением подкожных швов. Использование коллоидной стерильной пленочной повязки для создания оптимальной среды и стяжения краев раны.

Этапы оперативного вмешательства:

1. Обработка операционного поля раствором стандартного антисептика.
2. Рана обрабатывается раствором антисептика (хлоргексидина биглюконат).

3. Параллельно началу оперативного вмешательства медицинская сестра из периферической или центральной вены берет кровь 9 мл вакуутайнером в стерильную пробирку, содержащую олефинолигомер; пробирка центрифугируется 3 минуты при 2500 оборотах. В пробирке кровь разделяется на слои, верхний слой состоит из плазмы, тромбоцитов и тонкого слоя лейкоцитов. Хирург стерильным шприцем и иглой после обработки пробирки раствором антисептика забирает слой плазмы с тромбоцитами в шприц. Замена иглы на другую стерильную необходимого калибра.

4. Со стороны раны в неповрежденные ткани послойно вводится ОТА порциями по 0,1 мл на 0,2–0,3 см введения иглы в длину, с 0,5–1 см промежутками по периметру и глубине всей раны. Раневое ложе обрабатывается ОТА способом капельного орошения с покрытием всей раневой поверхности равномерно плазмой и обработкой раневого канала потоком холодной плазмы, генерируемым аппаратом «Плазон» с температурой плазменного потока 32–36°C.

5. Рана закрывается швами без натяжения и странгуляций, послойно с четким сопоставлением слоев и краев раны с применением авторского шва («Способ выполнения одномоментного закрытия кожной раны косметическим хирургическим швом»). Патент РФ на изобретение №2721881 от 25 мая 2020 г., авторы: Шатохин А.А., Шатохин А.В., Карпов С.М., Пучков А.А., Владимирова О.В.). Описание техники наложения шва: Накладывают первый узловый инвертированный шов в каудальном углу раны на подкожно-жировую клетчатку рассасывающейся атравматической нитью. Короткий конец нити длиной 7–10 см выводят из раны и берут на зажим. Далее накладывают обвивной шов на подкожно-жировую клетчатку с выколами иглы под дермой до противоположного угла раны с шагом 1 см с постепенным затягиванием нити до создания герметичности. Затем в краниальном углу раны за последним проведением нити в подкожно-жировой клетчатке выкол иглы осуществляют в дерме на 1 мм от поверхности кожи. Натягивают нить, осуществляют вкол в

противоположном кожном крае раны на глубине 1 мм от поверхности и параллельно поверхности кожи с дальнейшим проведением косметического внутрикожного шва до каудального угла раны. Последний выкол выполняют на глубине 3–5 мм от поверхности кожи. Вяжут 3–5 узлов с коротким концом нити и погружают его в глубину раны. Способ позволяет сократить время операции, ускорить заживление раны, нивелировать подкожную полость и улучшить косметический эффект. В редких случаях по показаниям накладывались отдельные узловые швы на кожу. Края кожи после формирования стяжения подкожно-жировой клетчатки и максимального сближения и сопоставления краев раны наложением швов обрабатываются аппаратом, генерирующим поток холодной плазмы (+35°C) из газовой смеси. Таким образом, при равномерном воздействии на края раны в течение 3 секунд на точку достигается эффект биологической сварки тканей с плотным спаиванием краев раны без термического повреждающего эффекта с одномоментной стимуляцией регенерации в ткани и антисептическим действием потока холодной плазмы.

6. Наложение самоклеящейся стерильной повязки Космопор (Paul Hartmann, Германия).

«Плазон» представляет собой медицинский воздушно-плазменный аппарат, действие которого основано на влиянии потока горячей воздушной плазмы (хирургический эффект) и воздушно-плазменного потока низких температур с молекулами оксида азота (терапевтический эффект (NO-терапия)). В соответствии с Техническими условиями аппарат используется с целью коагуляции и стерилизации раневых поверхностей, разрушения и удаления нежизнеспособных участков и патологических образований, рассечения тканей потоком плазмы при температуре до 4000°C, а также для стимуляции регенерации при различных патологиях NO-содержащим потоком газа с температурой до 40°C. Холодная плазма представляет собой ионизированный газ комнатной температуры, состоящий из активных частиц, УФ-излучения и свободных электронов. Под действием ультравысокочастотного электрического тока в устройстве идет ионизация молекул азота, формируется плазменный поток,

который доставляется к поверхности тела (ране, коже, образованиям, рубцам и т.д.) бесконтактно в форме миллисекундных импульсов (такой бесконтактный способ обработки позволяет коже быстро остывать и исключает риск ожогов от деталей устройства). Плазменный поток играет роль «переносчика» электрической энергии. Обладает выраженным стимулирующим действием, стабилизирует в обрабатываемых тканях процессы ангиогенеза, коллагенеза и приводит к стабилизации белковых структур, уменьшает стаз в обрабатываемых тканях, имеет антибактериальное и противовоспалительное действие.

Использовано сочетание введения ОТА и швов с обработкой краев холодной плазмой, способом введения ОТА со стороны раны, создание прослойки из аутоплазмы в раневом канале и биосварка краев кожи потоком холодной плазмы.

За счет создания благоприятных для заживления условий и аутостимуляции репаративной регенерации удалось сократить срок заживления послеоперационной раны и снизить риск развития патологического рубца.

Возрастных ограничений нет.

Безопасность метода – с учетом применения аутоплазмы использование данного метода не влечет аллергических и других иммунных реакций, угрожающих здоровью и жизни пациента состояний.

Группа ПБ2 – контроля, 42 пациента, которым выполнено традиционное завершение оперативного вмешательства: гемостаз с использованием диатермокоагуляции или других традиционных методик, закрытие раны кожными швами с использованием атравматических методик. Наложение самоклеящейся стерильной повязки Космопор (Cosmopor®E steril, производитель: Paul Hartmann, Германия).

Ведение раны в послеоперационном периоде в обеих группах с применением традиционных методов с использованием стандартных антисептиков (хлоргексидина биглюконат). Смена повязок ежедневно с выполнением туа-

лета раны. В группе IB2 на 2, 3, 4-е сутки обработка линии швов во время проведения смены повязки потоком холодной плазмы. Обезболивание не требуется. Снятие швов при использовании нерассасывающегося шовного материала производилось на 10–12-е сутки.

## **2.6. Комплексная программа лечения патологических рубцов**

Все пациенты, включенные в исследование с целью определения эффективности ранней консервативной терапии патологических рубцов, разделены на две сравнимые группы.

Группа IB (исследования) включала пациентов, получавших комплексную терапию по поводу формирующихся патологических рубцов, включавшую применение физиотерапевтических методов воздействия в сочетании с топическими препаратами и инъекционной озонотерапией.

Схема комплексной терапии при формирующихся избыточных рубцах:

1. Обработка области рубца потоком холодной плазмы 37–40°C в течение 5 минут один раз в 2 дня №10.

2. Инъекции микродоз озонированного физиологического раствора NaCl 0,9% по периметру рубца. После курса плазмотерапии. 1 раз в 7 дней №5. Всего 1 курс. Инъекции озонированного стерильного физраствора (NaCl 0,9% 2,0–20,0). Во время процедуры используются специальные тонкие иглы 25G/13, которые позволяют ввести под кожу нужное количество смеси. Когда озон попадает в организм, он ускоряет метаболизм, выводит вредные вещества, затем запускает процесс естественной регенерации кожного покрова. Одновременно с этим происходит расщепление жировых тканей.

3. Электрофорез с ферментами из раствора №10. Сухое вещество «Лонгидаза 3000 МЕ» растворяли в 10 мл физиологического раствора, режим от 0,5 до 15 МА, время воздействия – 20 минут. Повтор курса через 1 месяц. Всего проводилось 3 курса. С течением времени и длительности развития и

созревания рубца фибробласты начинают более активно синтезировать коллаген в условиях дефицита коллагеназы и гиалуронидазы, в связи с чем появляется необходимость искусственно вводить в рубец гиалуронидазу. С учетом того, что на данный момент большинство лечебно-профилактических учреждений имеют физиотерапевтические кабинеты, применение электрофореза с целью неинвазивного введения лекарственных препаратов в рубец является оптимальным по своей стоимости, безопасности и доступности.

4. Ультрафонофорез с комбинированным гелем (алантоин, цепалин, гепарин) №10. Препарат наносили в количестве 2–5 мл геля на зону рубца и выполняли процедуру воздействия ультразвуковым излучателем площадью 1 см<sup>2</sup>, с частотой ультразвука 1 МГц, интенсивностью 0,2–0,4 Вт/см<sup>2</sup>, в непрерывном режиме, время воздействия 3–5 минут, контактно, ежедневно или через день – курс до 10–12 процедур. Повтор курса проводился спустя 1 месяц. Всего 3 курса.

5. Применение мази Фторокорт (Триамцинолона ацетонида 0,1%, Гедеон Рихтер ОАО, Венгрия) (после завершения курса электрофореза и ультрафофореза) путем нанесения на поверхность рубца 1 раз в день №10. Повтор курса через 20 дней. ТА при попадании в ткани может подавлять активность лейкоцитов и тканевых макрофагов, лимитирует миграционную способность лейкоцитов, ограничивая их приток в область воспаления, и нарушает способность макрофагов к синтезу интерлейкина-1, снижает фибробластную активность и подавляет выработку коллагена. Также ТА обладает супрессивным действием на фосфолипазу А<sub>2</sub>, приводя к уменьшению выработки простагландинов и лейкотриенов. ТА ингибирует высвобождение ЦОГ (в основном ЦОГ-2). Отмечено свойство активировать апоптоз клеток келоида. Именно благодаря такому механизму действия триамцинолона ацетонид применяется при лечении патологических избыточных рубцов.

6. Ношение давящей эластической повязки на области рубца или пластыря с созданием давления. Давящие повязки изготавливались из эластичных материалов, создающих при ношении равномерное давление 25 мм рт. ст.

на каждый сантиметр поверхности. Пластыри с эффектом компрессии использовались силиконовые. Длительность ношения 12–16 часов в сутки ежедневно 4–6 месяцев. Создаваемое на область рубцов давление необходимо для уменьшения межклеточного пространства и упорядочивания расположения коллагеновых волокон в рубце, сужения капилляров и уменьшения протока медиаторов воспаления, создания гипоксических условий, в которых резко снижается интенсивность синтеза коллагена.

7. Применение топического геля, содержащего алантоин, цепалин и гепарин, самостоятельно 2 раза в день под давящую повязку или пластырь ежедневно 4–6 месяцев. Гель наносился самостоятельно пациентом в небольшом количестве путем легкого втирания в поверхность только рубцовой ткани. Время применения устанавливалось индивидуально с учетом особенностей режима пациента с выдерживанием от 10 до 12 часов между нанесениями.

8. Применение аппликаций на область рубца из смеси раствора диметилсульфоксида (dimethyl sulfoxide) (концентрат 99%) для создания раствора для наружного применения в разведении 1:4 с водой для инъекций и сухого вещества гиалуронидазы 64 УЕ, растворенной в полученном 22–24% растворе диметилсульфоксида. Длительность аппликации – 2 часа 1 раз в день №30. Повтор курса через 10 суток (перерыв на время прохождения физиотерапии). Количество курсов – 3–5. Димексид – диметилсульфоксид (dimethyl sulfoxide) – концентрат для приготовления раствора для наружного применения 99%: фл. 100 мл. Противовоспалительное средство, применяемое наружно. Механизм действия обусловлен способностью инактивировать гидроксильные радикалы и улучшать метаболические процессы на участке воспаления, способен снижать скорость проведения возбуждающих импульсов в периферических нейронах. Димексид способен оказывать местноанестезирующее, противовоспалительное, анальгетическое и антибактериальное действие; кроме того, обладает умеренной фибринолитической активностью. Обладает хорошей способностью проникать через кожу и другие биологические мембраны, параллельно улучшая их проницаемость для медикаментозных

средств. В сочетании с лидазой (гиалуронидазой) повышает ее биодоступность и оказывает самостоятельное противоотечное и противовоспалительное действие на рубец, что обосновано патогенетически в первые 3–4 месяца развития и созревания рубца. По мере созревания, после 4 месяцев от момента повреждения, эффективность данного комплекса снижается.

Группа ПВ – контроля, где пациенты проходили традиционный курс противорубцовой терапии.

1. Ношение компрессионного белья или давящих пластырей по идентичной схеме, применяемой в группе исследования и описанной выше. Начало применения – максимально ранние сроки после заживления или с первых суток от момента обращения пациента с избыточными гипертрофическими рубцами. Давящие повязки изготавливались из эластичных материалов, создающих при ношении равномерное давление 25 мм рт. ст. на каждый сантиметр поверхности. Пластыри с эффектом компрессии использовались силиконовые. Длительность ношения 12–16 часов в сутки ежедневно 4–6 месяцев.

2. Физиотерапевтические процедуры, курс с началом через 1 месяц после травмы:

Ультрафонофорез с комбинированным гелем (алантоин, цепалин, гепарин) №10. Препарат наносили в количестве 2–5 мл геля на сам рубец и проводили обработку ультразвуковым аппаратом (площадь головки излучателя – 1 см<sup>2</sup>) при частоте волны 1 МГц с интенсивностью 0,2–0,4 Вт/см<sup>2</sup>, в непрерывном режиме в течение 3–5 минут, процедура проводилась контактно, ежедневно или через день – курс до 10–12 процедур. Следующий курс спустя 1 месяц. Всего 3 курса.

Электрофорез с препаратом «Лонгидаза 3000 МЕ» из раствора. Сухой субстрат «Лонгидаза 3000 МЕ» растворяли в 10 мл физиологического раствора, режим от 0,5 до 15 МА, время воздействия – 20 минут. Повтор курса через 1 месяц. Всего 3 курса.

Магнитотерапия, контактная процедура воздействия 5–7 минут, №10, повтор курса через месяц. Всего 3 курса.

3. Применение гидратирующих и косметических топических средств, содержащих пантенол и витамины, 1 раз в сутки в течение 2–3 месяцев.

## 2.7. Статистическая обработка материала

Статистический анализ проведен в программах:

- STATISTICA v.10.0. (StatSoft, Россия);
- StatTech v. 2.1.0 (ООО «Статтех», Россия).

Оценка количественных показателей проводилась на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

При невозможности адекватного распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ).

Данные в категориях описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Уилкоксона с поправкой Холма.

Критерий Кокса – Мантеля использовался для оценки исхода лечения пациентов.

Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)**

На сегодняшний день существуют методы прогнозирования появления аномальных рубцов. Наиболее достоверным методом выявления риска развития патологического рубца является генетическое исследование, которое проводится по 4 генам (COL<sub>1</sub>A<sub>1</sub>, MMP<sub>1</sub>, MMP<sub>3</sub>, TGFB) [107]. Выполнен анализ основных мутаций, связанных с развитием патологических рубцов. Полученные данные при таком исследовании дают возможность определить генетическую причину предрасположенности к развитию патологических рубцов у пациента [80, 218, 267]. Оценивает результаты проведенного генетического тестирования врач-генетик. Подобные анализы на данный момент, хотя и являются высокодостоверными, не относятся к рутинным, доступным и дешевым, проводятся в ограниченном количестве клиник и не могут быть использованы в повседневной практике. Поэтому разработка более простых и доступных методов прогнозирования развития патологических рубцов после травм и операций, различных инвазивных вмешательств является актуальной.

#### **3.1. Шкала определения риска развития патологических рубцов**

Для выявления предрасположенности пациентов к развитию избыточного рубцеобразования изучены разные факторы риска. В ретроспективное исследование включены две группы по 50 человек: группа IA (основная) включала 50 пациентов с избыточным рубцеобразованием, группу IIА (контрольную) составили 50 пациентов, у которых после перенесенных операций и травм формировались нормотрофические непатологические рубцы. Распределение изучаемых больных по возрастным группам приведено в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение больных по группам в возрастных аспектах  
(n=100)

Показатель	Возраст больных, n (%)			
	IA		IIA	
Количество пациентов	12–18 лет	старше 18 лет	12–18 лет	старше 18 лет
	36 (72%)	14 (28%)	23 (46%)	27 (54%)

Среди пациентов контрольной группы чуть менее половины пришлось на возрастную группу до 18 лет – 23 (46%). В возрасте от 19 до 30 лет нормотрофические рубцы сформировались у 12 (24%) человек, а от 31 до 40 лет – у 9 (18%). С увеличением возраста количество больных без патологического рубцеобразования сокращалось: в возрастной группе 41–50 лет – у 4 (8%); более 50 лет – у 2 (4%). Тем не менее статистически достоверной разницы влияния возраста на формирование нормотрофических рубцов среди пациентов контрольной группы установить не удалось ( $p > 0,05$ ).

Изучение возрастного состава больных основной группы и его связи с развитием избыточного рубцеобразования выявило иную закономерность. Среди пациентов с патологическим рубцеобразованием преобладали люди в возрасте до 18 лет – 36 (72%). При этом умеренное рубцеобразование диагностировано у 15 (30%) человек, выраженное – у 21 (42%). Среди наблюдаемых после операций и травм пациентов в возрасте старше 18 лет умеренное рубцеобразование установлено в 6 (12%) случаях, выраженное – в 8 (16%). Таким образом, риск развития избыточного рубцеобразования существенно выше в молодом и детском возрасте ( $p < 0,05$ ). Поэтому возраст менее 18 лет нами отнесен к факторам риска по развитию патологических рубцов.

В доступной литературе имеются немногочисленные исследования, указывающие на генетическую связь патологического рубцеобразования с группой крови A(II) [1, 2].

В связи с этим нами определены группы крови у изучаемых больных (рис. 9). Среди пациентов контрольной группы самыми распространенными

являлись первая и вторая группы – 18 (36,0%) и 19 (38,0%) человек. Кровь третьей группы определена у 10 (20,0%) обследованных. Четвертую группу крови установили у 3 (6,0%) больных. Распределение пациентов по группам крови в контрольной группе соответствует таковой в российской популяции.

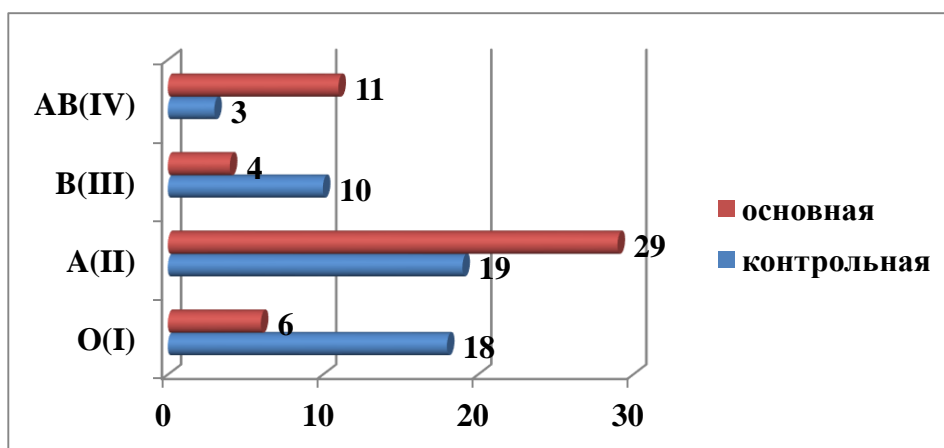


Рис. 9 – Группа крови как маркер патологического рубцеобразования

Распределение частот встречаемости генотипов крови у больных основной группы выявило иную закономерность. Оказалось, что среди людей с патологическим рубцеобразованием преобладают пациенты с группой крови А(II) – 29 (58%) и АВ(0) – 11 (22%). Заметно меньше больных с О(I) – 6 (12%) и В(III) – 4 (8,0%) – группами. Таким образом, пациенты, имеющие вторую и четвертую группы крови, более других склонны к избыточному рубцеобразованию ( $p < 0,05$ ): больные с группой крови А(II) имеют более высокий риск к развитию патологического рубцевания, чем люди с АВ(0) группой.

Для выявления факторов риска по избыточному рубцеобразованию проведен анализ комплекса анамнестических и клинических данных у изучаемых пациентов на наличие келоидных или гипертрофических рубцов (табл. 7).

После ранее перенесенных оперативных вмешательств, травм из ближайших родственников 50 пациентов основной группы IA у 14 (28%) выявлены гипертрофические рубцы, при этом рубцы носили характер от слабой степени выраженности гипертрофии до грубых деформаций. У 5 (10%) обследованных имелись келоидные рубцы.

Таблица 7 – Патологические рубцы после перенесенных операций и травм  
(анамнез)

Нозологическая группа	Количество больных	Патологические рубцы			
		гипертрофические		келоидные	
		Абс.	%	Абс.	%
Термические повреждения	21	7	14,0	2	4,0
Механические травмы	11	3	6,0	2	4,0
Острые патологии брюшной полости	9	2	4,0	–	–
Грыжи передней брюшной стенки	5	1	2,0	1	2,0
Эпителиальные копчиковые кисты	4	1	2,0	–	–
Всего	50	14	28,0	5	10,0

Распределение ближайших родственников с избыточным рубцеобразованием в зависимости от вида патологии указывает на то, что чаще всего причиной их развития служила ожоговая травма – у 9 (18,0%) человек. Гипертрофические рубцы, как следствие ожога, диагностированы в 3,5 раза чаще, чем келоидные. Второе место по частоте как причина развития патологического рубцеобразования занимает механическая травма: в 3 (6,0%) наблюдениях сформировались гипертрофические рубцы, в 2 (4,0%) – келоидные. Гипертрофические рубцы образовались после хирургических вмешательств у 4 (8,0%) оперированных, келоидные – только у 1 (2%). Среди ближайших родственников в группе контроля гипертрофические рубцы имели только 2 (4,0%) человека, келоидных рубцов не было ни у кого. В связи с этим наличие в анамнезе у родителей пациента патологических рубцов после травм или операций нами расценено как риск развития патологического рубцевания (1 балл). При этом риск развития гипертрофических рубцов расценивается как умеренный, а келоидных – как высокий. При формировании у них нормотрофического рубца склонности к избыточному рубцеванию нет (0 баллов).

Выявление старых патологических рубцов после операций и травм у пациентов, безусловно, указывает на предрасположенность этих пациентов к избыточному рубцеобразованию (1 балл). При осмотре больных основной группы гипертрофические рубцы после ранее перенесенных операций и травм визуализированы у 12 (32,0%) человек, келоидные – у 3 (6,0%). Наличие старых келоидных рубцов расценено как высокий риск избыточного рубцевания, гипертрофических – умеренный. Из 50 пациентов контрольной группы только у 3 (6%) человек выявлены старые гипертрофические рубцы, формирование которых связано с развитием и длительным течением раневых осложнений. Келоидные рубцы в этой группе больных не диагностированы.

Изучение анамнеза показало, что у пациентов с увеличением количества операций/травм возрастает вероятность развития патологических рубцов (1 балл). Из 15 пациентов основной группы на 1–2 операции/травмы в анамнезе указывали 11 (22,0%) человек, более 2 – 4 (8,0%) больных. В контрольной группе на ранее перенесенные единичные хирургические вмешательства и травмы указывали только 5 (10%) опрошенных.

Для установления возможных причин повышенного риска развития избыточной рубцовой ткани после выполненных оперативных вмешательств по поводу хирургических патологий и травм и после ожогов был изучен спектр наиболее часто встречающихся соматических сопутствующих заболеваний у больных контрольной и основной групп. Результаты анализа данных о частоте и видах сопутствующих патологий пациентов основной группы показаны в таблице 8.

Из 50 больных группы IA у 21 (42,0%) пациента наблюдалось 37 сопутствующих заболеваний.

У изучаемых пациентов среди заболеваний сердечно-сосудистой системы гипертоническая болезнь диагностировалась чаще всего – 7 (14,0%) раз: I степени – у 5 (10,0%), II–III степени – у 2 (4,0%). ИБС, стенокардией напряжения страдали 5 (10,0%) человек.

Таблица 8 – Количество сопутствующих заболеваний у больных с патологическими рубцами

Сопутствующие патологии	Количество выявленных	
	Абс.	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	12	24,0
Хронические воспалительные заболевания	7	14,0
Заболевания органов пищеварения	3	6,0
Заболевания соединительной ткани	5	10,0
Нарушения функции эндокринной и иммунной	4	8,0
Аллергические реакции в анамнезе	6	12,0

Наличие у пациентов хронических воспалительных заболеваний, сопровождающихся длительным приемом противовоспалительных средств, приводило к удлинению сроков заживления операционных ран и нарушению обмена коллагена. Хронические заболевания малого таза наблюдались у 4 (8,0%) пациенток, хронический пиелонефрит – у 2 (4,0%), хроническая обструктивная болезнь легких – у 1 (2,0%) больного.

Патология желудочно-кишечного тракта выявлена в 3 случаях у 2 больных с имеющимися сформированными гипертрофическими рубцами: гастрит – 2 (4,0%), гепатит – у 1 (2,0%) пациента.

Наличие заболеваний соединительной ткани служит свидетельством системного характера патологического образования соединительной ткани. Системные заболевания соединительной ткани наблюдались у 5 (10,0%) больных: ревматоидный артрит и склеродермия – по 2 (4,0%) пациента, синдром Марфана – 1 (2,0%) случай.

Наличие нарушений со стороны работы эндокринной и иммунной систем (иммунодефицитные состояния) приводит к ухудшению процесса ранозаживления и более быстрому замещению соединительной тканью – т.е. влияет на интенсивность и характер формирования патологических рубцов. Сахарным диабетом страдали 2 (4,0%) человека, нарушение работы щитовидной железы диагностировано у 1 (2,0%), пониженная выработка иммуноглобулина

IgE – у 1 (2,0%) пациента. Избыточный вес (индекс Кетле более 25 кг/м<sup>2</sup>) определялся у 14 (28,0%) человек.

У 6 (12,0%) пациентов при детализации анамнеза выявлены аллергические реакции. Медикаментозная аллергия имела место в 4 (8,0%) случаях, пищевая – в 2 (4,0%).

Информация о частоте и видах сопутствующих патологий у пациентов группы ПА отображена в таблице 9.

Таблица 9 – Количество сопутствующих заболеваний у больных группы ПА

Сопутствующие патологии	Количество выявленных случаев	
	Абс.	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	4	8,0
Хронические воспалительные заболевания	2	4,0
Заболевания органов пищеварения	4	8,0
Заболевания соединительной ткани	1	2,0
Нарушения функции эндокринной и иммунной си-	1	2,0
Аллергические реакции в анамнезе	1	2,0

У 9 (18,0%) больных отмечено 13 сопутствующих заболеваний.

Патология сердечно-сосудистой системы отмечена в анамнезе у 4 (8,0%) больных: ИБС, стенокардия напряжения – 1 (2,0%), гипертоническая болезнь – 3 (6,0%) раза. Хронические заболевания малого таза наблюдались у 2 (4,0%) пациенток. Патология желудочно-кишечного тракта диагностирована у 4 (8,0%) больных: у 2 пациентов выявлен гастрит, язвенная болезнь 12-перстной кишки и гепатит установлены по 1 разу. Еще у 1 (2,0%) пациента имел место ревматизм. Другой патологии соединительной ткани не зафиксировано. У 1 (2,0%) человека имелась аллергическая реакция на медикаментозное средство, еще у 1 (2,0%) пациентки диагностирован аутоиммунный тиреоидит.

В зависимости от скорости ацетилирования выделяют 2 группы людей: с высокой и низкой ацетиляторной активностью [100]. Недостаток фермента лизилоксидазы способствует формированию незрелых формы фибробластов,

которые вырабатывают фибронектин. Высокая концентрация лизилоксидазы приводит к преобладанию синтеза коллагена над его разрушением, что сопровождается избыточным рубцеванием. Для выявления у больных повышенной склонности к развитию патологического рубцеобразования изучен фенотип ацетилирования у пациентов контрольной и основной групп. Из 50 больных с патологическими рубцами 37 (74,0%) выделяли изониазид с мочой с активностью ниже 10,0%, фенотип медленного ацетилирования установлен у 13 (26%) обследованных.

Изучено распределение больных по возрасту и полу с высокой N-ацетилтрансферазной активностью (рис. 10).

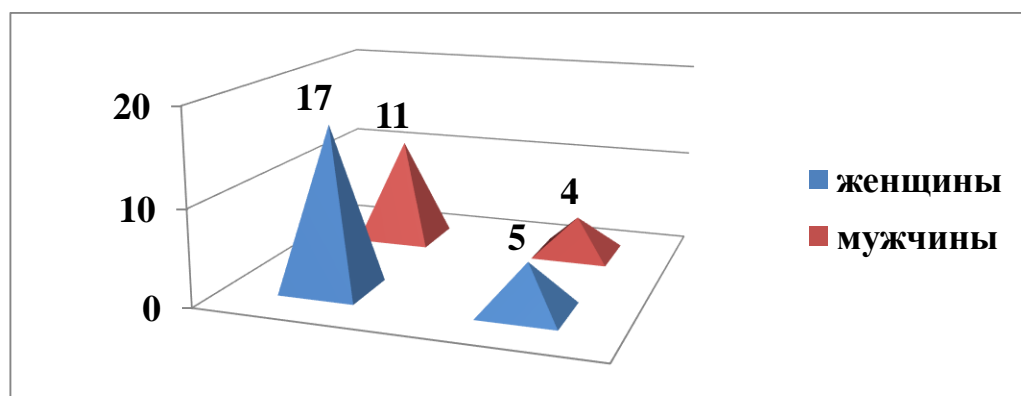


Рис. 10 – Распределение изучаемых больных с высокой ацетилирующей активностью по возрасту и полу

В возрастной группе до 18 лет более чем в 1,5 раза больше людей с фенотипом быстрого ацетилирования, а у больных старше 18 лет такое соотношение составило только 1,25. В целом по основной группе медленных ацетиляторов было в 2,8 раза меньше, чем быстрых. Распределение пациентов, относящихся к медленным и быстрым ацетиляторам не имело зависимости от пола и возраста ( $p > 0,05$ ).

Разделение пациентов с медленным фенотипом ацетилирования по гендерному составу и возрасту приведено на рисунке 11.

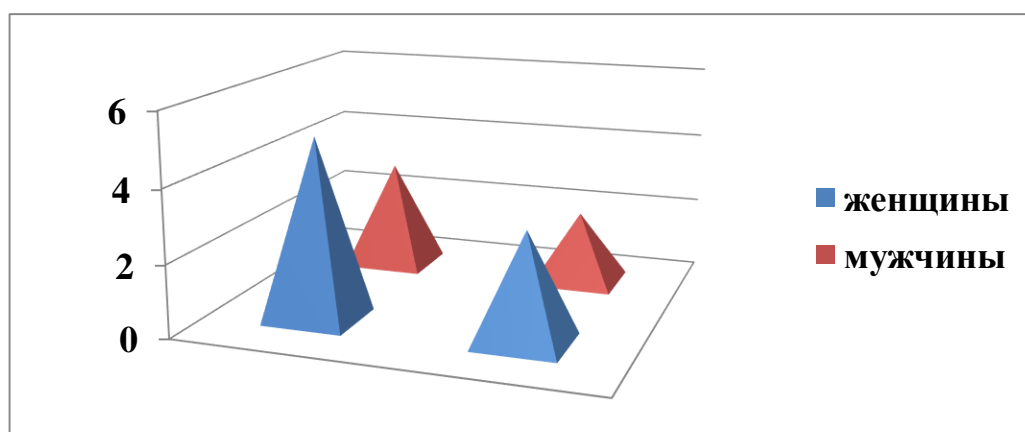


Рис. 11 – Распределение изучаемых больных с низкой ацетилирующей активностью по возрасту и полу

Индикатор ацетилирования у пациентов с патологическими рубцами после травм и оперативных вмешательств отмечен в диапазоне от 3,0% до 9,7% и в среднем равнялся  $6,73 \pm 0,14\%$  (рис. 12).

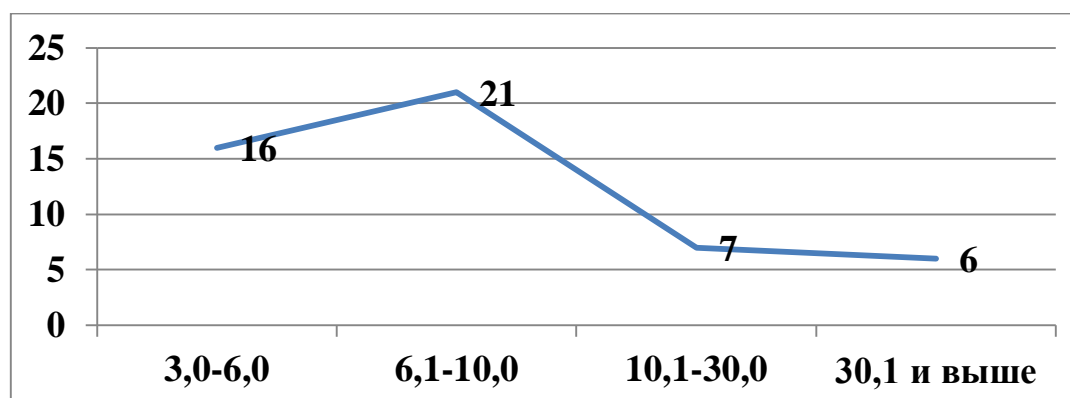


Рис. 12 – Распределение показателей процента ацетилирования у больных основной группы

В группе контроля отмечено близкое к стандартным в общей российской популяции соотношение типов ацетилирования: 21 (42,0%) пациент с быстрым типом и 29 (58,0%) – с медленным (соотношение 1:1,4; табл. 10).

У данных больных распределение на медленных и быстрых ацетиляторов также не имело зависимости от половой и возрастной принадлежности ( $p > 0,05$ ).

Таблица 10 – Соотношение больных группы ПА с быстрой и медленной ацетилирующей способностью в зависимости от возраста и пола

Возраст	Пол		Итого	Быстрые/медленные ацетиляторы, %
	женщины	мужчины		
12–18 лет	8/10	2/3	10/13	43,5/52,5
19–29	1/3	3/5	4/8	33,3/66,7
30–39	2/2	2/3	4/5	44,4/55,6
40–49	1/0	2/1	3/1	75,0/25,0
Старше 50	0/1	0/1	0/2	0/100,0
Итого	12/16	9/13	21/29	1/1,4

Из 37 (74,0%) пациентов основной группы с определенным фенотипом быстрого ацетилирования 18 (36%) получили ожоги, 7 (17,0%) человек были оперированы по поводу острого аппендицита, 2 (4,0%) – вентральной грыжи, 1 (2,0%) – эпителиального копчикового хода. Перенесенная механическая травма послужила причиной патологического рубцевания у 9 (18,0%) человек (табл. 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов по типу ацетилирования

Вид патологии	Число больных, n (%)	Фенотип ацетилирования	
		быстрый	медленный
Ожоговая травма	21 (42%)	18 (86%)	3 (14%)
Механические повреждения	11 (22%)	9 (82%)	2 (18%)
Патологии брюшной полости	9 (18%)	7 (78%)	2 (22%)
Грыжи передней брюшной стенки	5 (10%)	2 (40%)	3 (60%)
Эпителиальные копчиковые кисты	4 (8%)	1 (25%)	3 (75%)
Всего пациентов	50 (100%)	37 (74%)	13 (26%)

Показатель ацетилирующей способности в процентах при патологических рубцах находился в диапазоне от 3,0% до 9,2% и в среднем составил  $6,65 \pm 0,12\%$  (рис. 13).

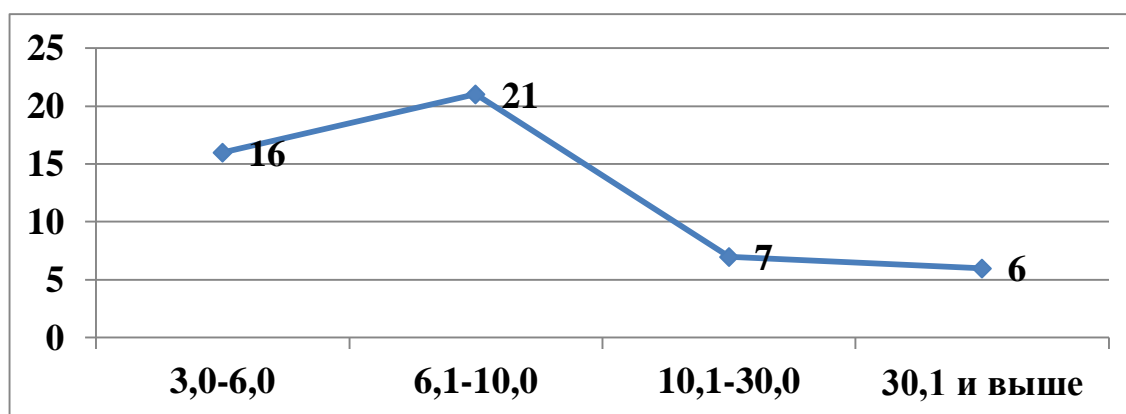


Рис. 13 – Распределение диапазонов показателей процента ацетилирования у больных группы IA

Показатели процента ацетилирования у больных группы ПА колебались в диапазоне от 10,1 до 89,0% и в среднем составили  $42,1 \pm 3,28\%$ , что статистически значимо ниже, чем у больных с патологическими рубцами ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты позволили нам включить ацетиляторный фенотип в качестве скрининг-теста для выявления риска развития избыточного рубцеобразования.

Результаты расчета доверительного интервала в каждом диагностическом исследовании и выявленная достоверность различий между группами представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Доверительный интервал и достоверность различий диагностических признаков у больных групп IA и ПА

Нозологическая форма	Группа больных, %		t	P
	IA	ПА		
Заболевания сердечно-сосудистой системы	$24 \pm 6,03$	$8 \pm 3,83$	3,2	$< 0,0001$
Хронические воспалительные заболевания	$14 \pm 4,9$	$4 \pm 2,78$	2,51	$< 0,001$
Заболевания органов пищеварения	$6 \pm 3,36$	$8 \pm 3,83$	0,56	$> 0,05$
Заболевания соединительной ткани	$10 \pm 4,24$	$2 \pm 1,98$	2,42	$< 0,001$
Нарушения функции эндокринной и иммунной систем	$8 \pm 3,83$	$2 \pm 1,98$	1,97	$< 0,001$
Аллергические реакции в анамнезе	$12 \pm 4,59$	$2 \pm 1,98$	2,83	$< 0,0001$
Пациенты с быстрым типом ацетилирования	$74,0 \pm 6,2$	$42,0 \pm 6,98$	1,85	$< 0,001$

Выяснилось, что заболевания пищеварительного тракта не могут служить маркером риска развития патологического рубцеобразования ( $p > 0,05$ ). По всем остальным критериям различия между основной и контрольной группами статистически достоверны, поэтому они включены как маркеры в шкалу определения риска развития патологических рубцов.

Большое значение в развитии избыточного рубцеобразования имеет состояние дермы человека. Она очень эластична, способна растягиваться в зависимости от веса или, например, во время беременности и натягиваться во время похудения или после родов. Этот эффект достигается благодаря толщине коллагеновых волокон, которые поддерживают кожу. Плотная кожа с высокой степенью натяжения, не зажимающаяся пальцами в складку, свидетельствует об отеке различной этиологии (воспаление, травма, нарушение крово- и лимфообращения, гормональные нарушения, аллергические реакции и др.), а также активном росте соединительной ткани после ожога, травмы, при склеродермии и др. При нарушении питания, кровообращения и лимфотока клетки коллагена и эластина срастаются, все процессы в межклеточном матриксе замедляются, гелеобразная живая субстанция превращается в жесткую фиброзную ткань. В связи с этим проведено изучение растяжимости кожи у пациентов контрольной и основной групп (рис. 14).



Рис. 14 – Характеристика растяжимости кожи у пациентов групп IA (основной) и IIA (контрольной)

Определение эластичности кожи у больных контрольной группы выявило значительное, в  $3,3 \pm 0,2$  раза, превалирование людей с нормальной эластичностью кожи. В группе с патологическими рубцами картина диаметрально противоположная: растяжимость кожи понижена у подавляющего количества обследованных – 46 (92%), нормальная – только у 4 (8%) пациентов ( $p < 0,001$ ).

В формирующихся патологических рубцах кожи условия кровообращения постепенно ухудшаются за счет сдавления и облитерации сосудов кожи коллагеном. От состояния кровообращения в зоне раневого процесса зависит количество коллагена, который производится организмом для замещения поврежденного участка. Поэтому изучение сосудистого рисунка при дерматоскопии должно помочь спрогнозировать течение раневого процесса и возможность патологического рубцевания.

Нормальный сосудистый рисунок при дерматоскопии выявлен у 41 (82,0%) пациента контрольной группы и 14 (28,0%) – основной. Избыточный сосудистый рисунок, со стазом – соответственно у 9 (18,0%) и 36 (72,0%) больных ( $p < 0,05$ ).

Несмотря на то что плотность меланоцитов в коже различных участков тела неодинакова (от 550 до 2000 на  $1 \text{ мм}^2$ ), изучение этого показателя является важным, так как меланоциты определяют конституционную меланиновую пигментацию, участвуют в реализации барьерных функций кожи. Известно, что мелатонин способен менять интенсивность пролиферации моноцитов и фибробластов, изменять уровни выработки цитокинов, таким образом оказывая влияние на ангиогенез и заживление ран [172, 215]. В экспериментах на животных было доказано, что применение мелатонина может увеличивать уровень уроновой кислоты и гексозаминов и таким образом влияет на созревание и выработку коллагена [74, 150].

Проведенные морфологические исследования пигментных клеток дермы у пациентов обеих групп выявили высокую плотность меланоцитов в

тех участках дермы, в которых после ее повреждения сформировались патологические рубцы (рис. 15).

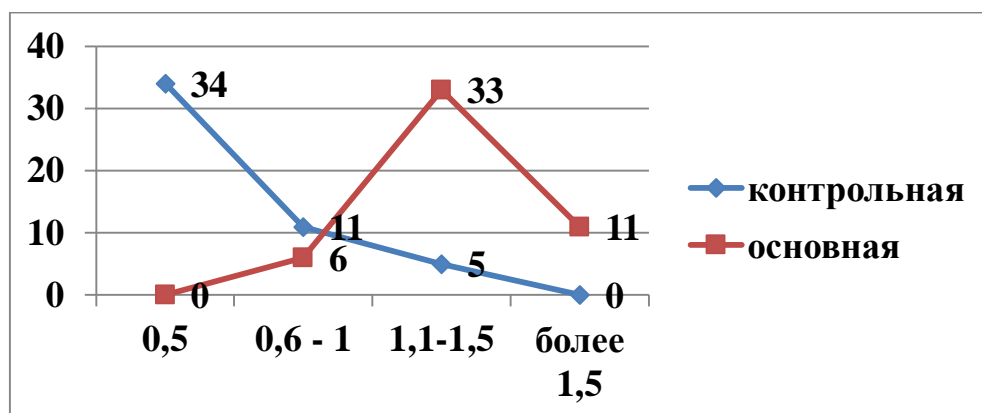


Рис. 15 – Плотность меланоцитов дермы в поврежденных участках передней брюшной стенки у изучаемых больных, тыс. на 1 мм<sup>2</sup>

При формировании нормотрофического рубца в процессе заживления поврежденных участков кожи передней брюшной стенки у 34 (68,0%) пациентов в дерме выявлялась обычная плотность меланоцитов на 1 мм<sup>2</sup>: около 500. Еще у 11 (22,0%) обследованных этот показатель составил от 600 до 1000 на 1 мм<sup>2</sup> – средняя плотность. И только в 5 (10%) случаях количество меланоцитов было более 1000 мм<sup>2</sup>. Исследование пигментных клеток дермы у пациентов основной группы показало, что в зоне формирования патологических рубцов в 44 (88,0%) случаях количество меланоцитов на 1 мм<sup>2</sup> было более 1000, из них у 11 (22,0%) – очень высоким ( $p < 0,05$ ).

Уровень реакции меланоцитов является биологической основой фототипа кожи человека. Все люди согласно шкале Фицпатрика входят в одну из шести групп в зависимости от насыщенности дермы меланином и ее реакции на ультрафиолет. Кроме того, эта шкала включает показатели цвета волос и глаз. Учитывая, что данный показатель является врожденным, стабильным, так как не меняется в течение жизни вне зависимости от каких-либо факторов, выполнено исследование фототипов у пациентов обеих групп (табл. 13).

Таблица 13 – Фототипы изучаемых пациентов

Фототип	Группа больных				P
	IA (n=50)		IIA (n=50)		
	Абс.	%	Абс.	%	
I (кельтский)	4	8	17	34	<0,001
II (светлый европейский)	6	12	23	46	<0,001
III (темный европейский)	18	36	7	14	<0,001
IV (средиземноморский, или южно-европейский)	22	44	3	6	<0,001
V (индонезийский, или средне-восточный)	–	–	–	–	–
VI (афроамериканский)	–	–	–	–	–

Среди пациентов, у которых заживление ран шло с формированием нормотрофического рубца, гораздо чаще встречались I и II фототипы – у 40 (80%), чем III и IV – у 10 (20%) больных. У пациентов основной группы иная картина: патологические рубцы развивались у 40 (80%) обследованных, имевших темный европейский и средиземноморский фототипы, и только в 10 (20%) наблюдениях встретились светлый европейский и кельтский фототипы ( $p < 0,001$ ).

Представляет интерес изучение возможности развития патологического рубцевания на месте имевшихся ранее на коже, но уже заживших трещин и участков изъязвления. В этом плане следует обратить внимание на имевшиеся ранее глубокие (дермальные) дефекты, возникающие вследствие потери эластичности и инфильтрации отдельных участков кожи, распада ряда ее первичных элементов либо отторжения струпа, после заживления которых остаются рубцы. Больные контрольной группы указывали на наличие поверхностных трещин, которые заживали нормотрофическим рубцом. При сборе анамнеза у 50 больных основной группы удалось выяснить, что у 18 (36%) из них в месте сформировавшегося патологического рубца имелись трещины кожи, а у 4 (8%) – язвенные дефекты.

Известно, что все хирургические вмешательства делятся на 4 класса: 1 – чистые, 2 – условно чистые, 3 – загрязненные (контаминированные) и 4 – грязные (инфицированные). Чем выше класс операции, тем выше риск инфекционных осложнений, а возможно, и риск избыточного рубцеобразования. В связи с этим проведено сравнительное изучение по группам больных влияния класса операции на развитие избыточного рубцеобразования (рис. 16).

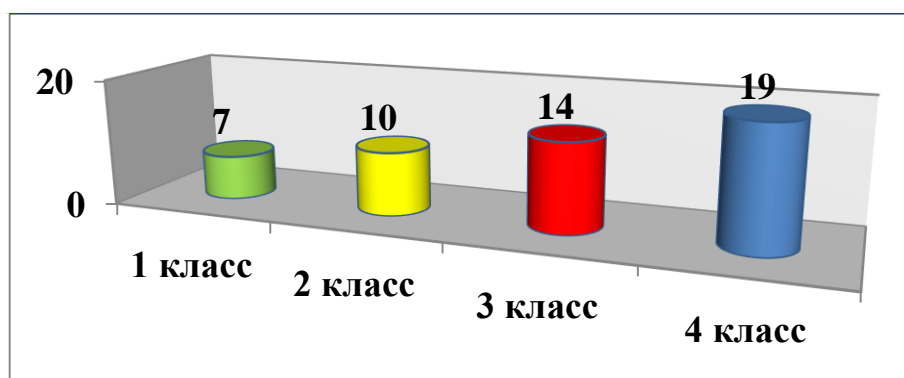


Рис. 16 – Избыточное рубцеобразование после выполнения операций разного класса (n=50)

Среди 50 пациентов группы IA только у 7 (14,0%) были плановые операции, риск инфекционных осложнений при которых не превышает 3,3%. Чистые операции с риском инфекционных осложнений произведены 10 (20,0%) больным, загрязненные (контаминированные) вмешательства – 14 (28,0%) оперированным. Оперативные вмешательства на заведомо инфицированных органах и тканях, при наличии сопутствующей или предшествующей острой инфекции, при которых наивысший риск инфекционных осложнений, выполнены у 19 (38,0%) пациентов. Таким образом, чем выше класс операции (риск развития инфекционных осложнений), тем чаще формируются патологические рубцы.

В рамках перспективы исхода заживления исследован характер повреждения тканей: раны линейные и с неровными краями, с дополнительным повреждением тканей в периранеовой области. Основной отличительной особен-

ностью их является различный объем разрушения тканевых элементов в момент ранения, расстройство крово- и лимфооттока и иннервации в области краев раны. Из 33 (66,0%) больных с ранениями резаные раны, относящиеся к ранам с малой зоной повреждения (расстройство кровотока, лимфообращения и иннервации минимально), имели 7 (21,2%) пациентов основной группы. Раны с большой зоной повреждения (рваная, рубленая, раздавленная, размозжённая, ушибленная), характеризующиеся значительными расстройствами трофики, почти всегда инфицирующиеся, были у 26 (78,8%) изучаемых больных ( $p < 0,05$ ).

Зависимость частоты избыточного рубцеобразования и локализации повреждений и операционных ран в группе IA приведено в таблице 14.

Таблица 14 – Локализация травм и ран у пациентов группы IA (n=50)

Локализация	Число больных	%
Верхние конечности	21	42,0
Нижние конечности	15	30,0
Голова, шея	10	20,0
Туловище	4	8,0

Наиболее подверженными образованию патологических рубцов оказались зоны с повышенной функциональной активностью (шея, лицо) – 10 (20%) пациентов и, в основном, области суставов верхних и нижних конечностей – 36 (72,0%), когда рана пересекала линии сгибов или места наибольшей мышечной активности. После травм и хирургических вмешательств в области туловища патологическое рубцевание наблюдали только у 4 (8%) больных.

На качество процесса рубцевания и на его размеры оказывает воздействие направление линии раны относительно силовых линий Лангера, наложение швов по ходу которых приводит к оптимальному заживлению. Заживление тем хуже, чем больше угол пересечения линий наложенного шва с оптимальным направлением приближается к прямому (табл. 15).

Таблица 15 – Расположение линий шва относительно линий Лангера

Направление	Группа			
	IA (n=50)		IIA (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
Совпадают	28	56,0	45	90,0
Под углом 30°	11	22,0	5	10,0
Под углом 60°	8	16,0	–	–
Под углом 90°	3	6,0	–	–

На любом участке поверхности тела чем более перпендикулярно линия швов или раны проходит направлению хода эластических волокон кожи, тем чаще можно ожидать образование патологического рубца ( $p < 0,05$ ).

Среди 50 больных группы IIA (контрольной) заживление раны по типу первичного натяжения проходило у 42 (84,0%), а по типу вторичного заживления – у 8 (16,0%) (рис. 17).

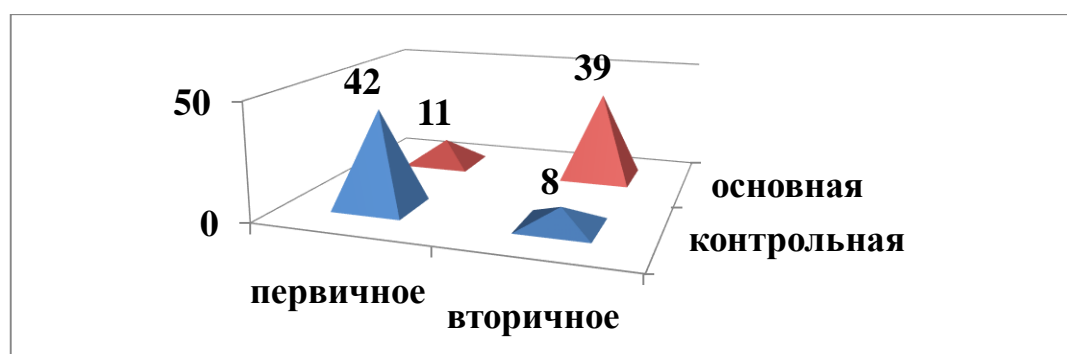


Рис. 17 – Виды заживления ран у изучаемых больных

Заживление первичным натяжением, когда развивается только один ряд грануляционной ткани, формируется нормотрофический рубец, среди пациентов основной группы имело место у 11 (22,0%) пациентов. Выполнение раны многослойной грануляционной тканью при заживлении вторичным натяжением наблюдали у 39 (78,0%) больных ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты исследования позволили разработать диагностическую шкалу оценки риска для практического применения в виде программы для ЭВМ «Шкала оценки риска развития патологического рубца»

(Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №202161420 от 19.03.2021, Приложение 1).

Основными точками оценки возможного риска развития у пациента патологического избыточного рубца явились следующие: возраст до 18 лет или старше 18 лет; группа крови по АВ0; артериальная гипертензия в анамнезе; заболевания соединительной ткани; нарушения функции иммунной системы; семейный анамнез: наличие у родителей келоидных или гипертрофических рубцов; ранее имевшие место травмы и операции; старые патологические рубцы на теле; хронические воспалительные заболевания; характеристики кожи – растяжимость кожи; дерматоскопия – сосудистый рисунок кожи, плотность меланоцитов в коже, наличие трещин и участков изъязвления кожи; фототип кожи по Фицпатрику; тип ацетилирования; класс выполняемой или выполненной операции; тип раны: линейная (резаная) или с неровными краями (рваная, рубленая, раздавленная, размозжённая, ушибленная); локализация операционной раны или повреждения; степень соответствия длинной оси раны силовым линиям Лангера; вид заживления.

Выявление у больного одного из факторов риска развития патологического рубцеобразования расценивалось как 1 балл. Но у каждого из 50 пациентов основной группы было выявлено разное количество маркеров патологического рубцевания. Отдельно оценивали риски общесоматические (пункты 1–15) и по раневым факторам (пункты 16–20). Затем факторы риска по обеим группам суммировались (табл. 16).

Таблица 16 – Факторы риска патологического рубцевания у больных группы ПА (n=50)

Количество факторов			Число больных, n (%)	Риск
Пункты 1–15	Пункты 16–20	Всего		
1–4	1–2	1–6	4 (8,0%)	минимальный
5–10	3–4	8–14	13 (26,0%)	умеренный
11–15	5	15–20	33 (66,0%)	высокий

Среди всех больных, у которых сформировались патологические рубцы, у 33 (66,0%) выявлено более 15 маркеров патологического рубцевания. Гораздо меньше пациентов – 13 (26,0%) – имели от 8 до 14 факторов риска, и только у 4 (8,0%) обследованных было диагностировано менее 5 триггеров избыточного рубцеобразования, что свидетельствует в пользу высокой чувствительности отобранных маркеров патологического рубцеобразования, которые можно использовать в качестве критериев оценки риска развития избыточных рубцов в клинической практике и исследовании.

### **3.2. Определение риска образования патологических рубцов в послеоперационном периоде**

В послеоперационном периоде риск развития избыточного рубцеобразования определяли по данным «Шкалы риска развития патологического рубца» в программе для ЭВМ и дополнительно по уровню белков острой фазы воспаления в периферической крови пациентов. Для определения вида белков крови, как факторов риска по развитию патологического рубцеобразования, выполнено специальное исследование. Собраны фрагменты рубцовой ткани, полученной после иссечения у больных гипертрофических рубцов. После подготовки проб проведен капиллярный электрофорез на чипе для анализа белков с помощью автоматической системы Experion System («Bio-Rad», США). Оказалось, что белковые хроматограммы, полученные в нейтральных условиях, характеризуются небольшим количеством белковых компонентов, по сравнению с хроматограммами, полученными в восстанавливающих условиях, что может быть объяснено восстановлением дисульфидной связи между белковыми субъединицами (табл. 17).

Таблица 17 – Результаты капиллярного электрофореза образцов  
из патологических рубцов

Электрофорез в нейтральном буфере			Электрофорез в восстанавливающем буфере		
Mol. Wt. (kDa)	Corrected Area	Concentration (ng/μl)	Mol. Wt. (kDa)	Corrected Area	Concentration (ng/μl)
14,26	33,96	166,61	14,14	153,29	279,55
<b>25,98</b>	<b>408,50</b>	<b>2004,21</b>	18,79	53,36	97,32
29,53	10,41	51,05	<b>23,76</b>	<b>929,03</b>	<b>1694,27</b>
33,34	16,72	82,06	27,55	320,67	584,80
41,38	2,79	13,71	33,31	103,89	189,47
<b>57,26</b>	<b>682,86</b>	<b>3350,31</b>	36,91	141,84	258,68
79,40	37,51	184,03	40,35	75,98	138,57
89,73	13,03	63,91	43,81	28,45	51,89
172,00	50,41	247,32	46,46	86,17	157,15
–	–	–	49,39	36,03	65,71
–	–	–	55,36	83,27	151,86
–	–	–	<b>64,68</b>	<b>2439,23</b>	<b>4448,40</b>
–	–	–	88,10	219,81	400,86
–	–	–	108,41	54,66	99,68

Количество белковых сигналов в хроматограммах, полученных в нейтральных условиях, варьировало от 5 до 12. Мажорный имел молекулярную массу 57,3 КДа (рис. 18).

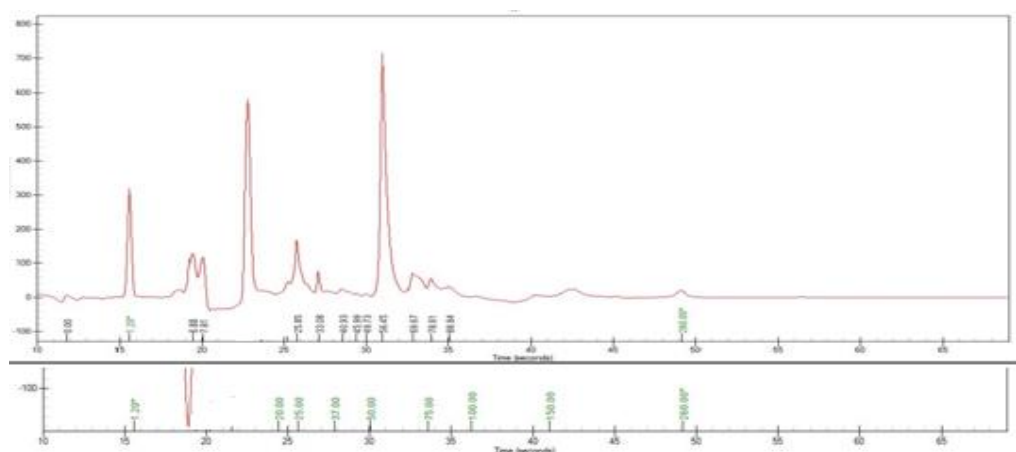


Рис. 18 – Хроматограмма патологического рубца в нейтральных условиях

На хроматограммах, полученных в восстанавливающих условиях, количество белковых сигналов варьировало от 12 до 16. Мажорный компонент имел молекулярную массу 64,7 КДа (рис. 19).

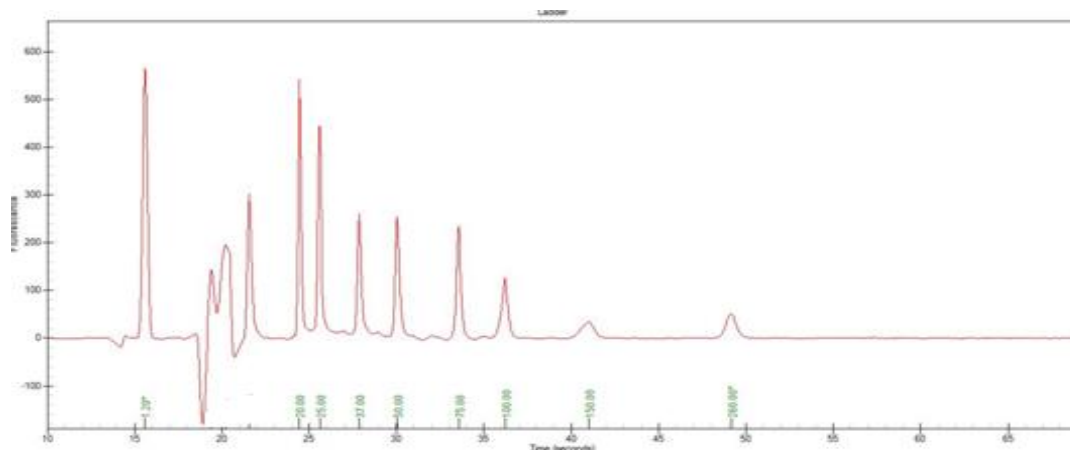


Рис. 19 – Хроматограмма нормального рубца в нейтральных условиях

Полученные результаты дали основание для прогнозирования развития патологического рубцевания в ограниченной выборке у 50 пациентов, изучения динамики изменений концентраций острофазовых белков воспаления, имеющих молекулярную массу, близкую к мажорной (альбумин – 67 КДа, СРБ – 25,106 КДа, гаптоглобин – 85 КДа). Для контроля изучали изменение концентраций церулоплазмينا (134 КДа).

Уровень протеинов в периферической крови у 29 (58,0%) больных, у которых не имелось избыточного рубцевания, к 5-м суткам послеоперационного периода характеризовался умеренным повышением концентрации СРБ – в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), гаптоглобина – в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) и снижением уровня альбумина сыворотки крови на 14%. Спустя 11 суток с момента операции у этих пациентов наблюдалась тенденция к восстановлению дооперационных концентраций исследуемых белков (табл. 18).

Оперативное вмешательство, выполненное больным основной группы, запускало механизм воспалительной реакции, что у 47 (94,0%) пациентов выразилось повышением в раннем послеоперационном периоде концентрации

С-реактивного белка (СРБ) в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), гаптоглобина – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) и снижением уровня альбумина сыворотки крови на 18%.

Таблица 18 – Динамика уровней протеинов крови у больных в послеоперационном периоде (n=50)

Показатель	Сроки исследования			
	Группа	До операции	После операции	
			5 сутки	11 сутки
СРБ, мг/мл	IA	96,5±14,3	152,7±218*	241,33±3,11**
	ПА	85,0±8,7	103,2±7,4*	88,1±8,2**
Гаптоглобин, г/л	IA	1,27±0,15	1,52±0,14*	1,83±0,13**
	ПА	1,14±0,11	1,32±1,17*	1,19±0,94**
Альбумин, г/л	IA	39,42±2,08	32,12±1,78*	31,05±1,82
	ПА	42,28±1,44	36,32±0,83*	41,03±0,50**
Церулоплазмин, г/л	IA	0,31±0,02	0,33±0,05	0,36±0,03
	ПА	0,34±0,03	0,35±0,03	0,35±0,01

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с дооперационным уровнем, \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с 5-ми сутками послеоперационного периода.

К 11-м суткам после хирургического вмешательства дооперационные значения СРБ и гаптоглобина увеличивались в сравнении с дооперационными показателями соответственно в 2,5 и в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), концентрация альбумина сыворотки крови не имела тенденции к восстановлению – снижена на 21%. Такая динамика уровня протеинов сыворотки крови, характерная для затягивания воспалительного процесса, привела у этих больных к избыточному рубцеобразованию. Что касается изменений концентрации церулоплазмينا, то на протяжении всего исследования она оказалась малоинформативной, что не дало нам оснований считать ее фактором риска по развитию патологического рубцевания.

Проведена оценка специфичности и чувствительности «Шкалы оценки риска развития патологических рубцов».

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Анализ показателя «Сумма баллов по шкале» в зависимости от показателя «Наличие патологического рубца» представлен в таблице 19.

Таблица 19 – Анализ показателя «Сумма баллов по шкале» в зависимости от показателя «Наличие патологического рубца»

Показатель	Категории	Сумма баллов по шкале			p
		M±SD	95% ДИ	n	
Наличие рубца	Нет рубца	57±15	54–60	119	< 0,001*
	Есть рубец	75±12	71–78	48	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05).

В соответствии с представленной таблицей при анализе показателя «Сумма баллов по шкале» (рис. 20) нами были выявлены статистически значимые различия (p<0,001) (используемый метод: t-критерий Стьюдента).

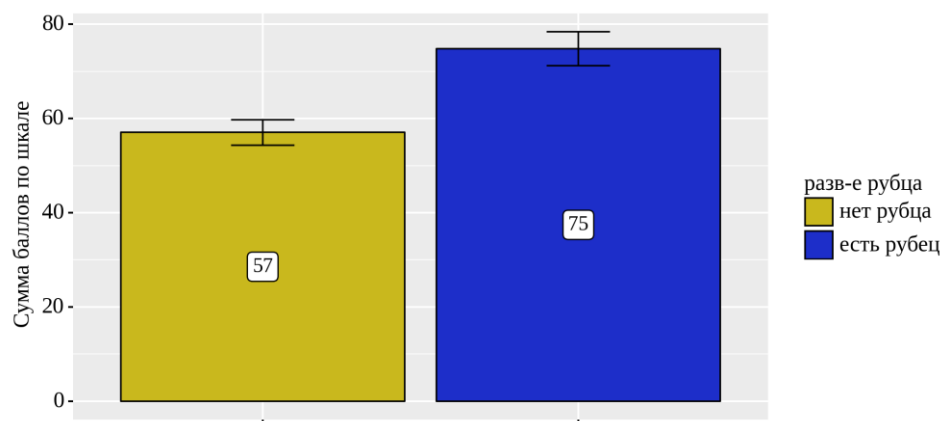


Рис. 20 – Анализ показателя «Сумма баллов по шкале»

При оценке зависимости вероятности показателя «Наличие рубца» от показателя «Сумма баллов по шкале» с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 21).

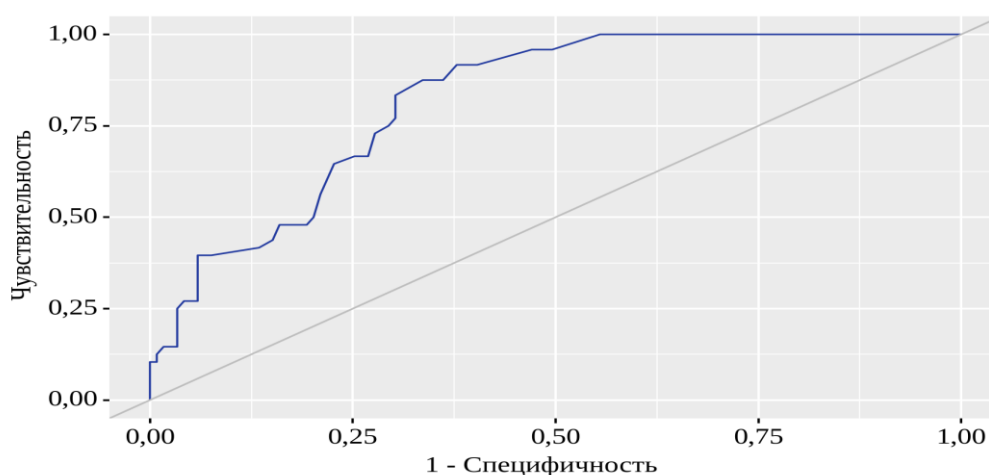


Рис. 21 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «Наличие рубца» от показателя «Сумма баллов по шкале»

Проведен анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя суммы баллов по «Шкале оценки риска развития патологического рубца» (рис. 22).

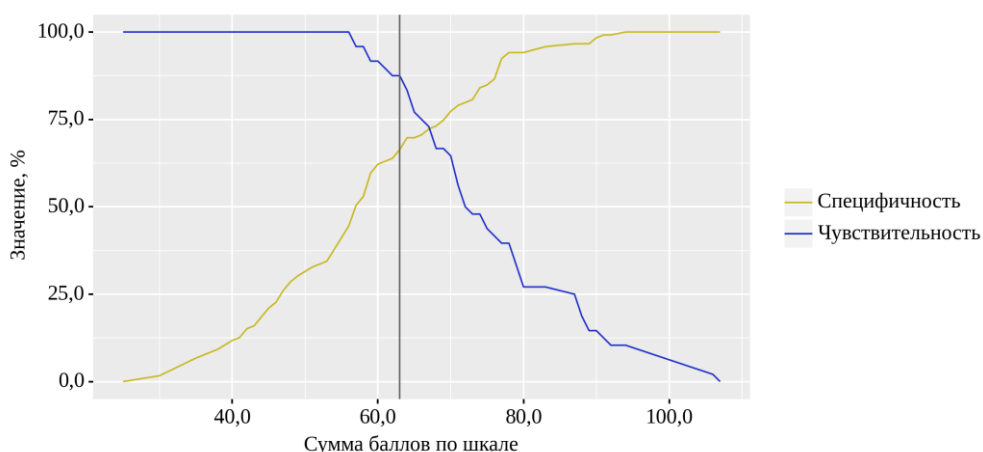


Рис. 22 – Анализ чувствительности и специфичности модели

Площадь под ROC-кривой составила  $0,819 \pm 0,040$  с 95% ДИ:  $0,741 - 0,897$ .  
Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение показателя «Сумма баллов по шкале» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена (табл. 20), составило 63,000.

Таблица 20 – Пороговые значения показателя «Сумма баллов по шкале»

Пороговое значение	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %
72	50,0	79,8
71	56,2	79,0
70	64,6	77,3
69	66,7	74,8
68	66,7	73,1
<b>67</b>	<b>72,9</b>	<b>72,3</b>
66	75,0	70,6
65	77,1	69,7
64	83,3	69,7
63	87,5	66,4
62	87,5	63,9
60	91,7	62,2
59	91,7	59,7
58	95,8	52,9
57	95,8	50,4

Параметр наличия риска развития патологического рубца прогнозировался при значении показателя «Сумма баллов по шкале» выше данной величины или равном ей.

Чувствительность и специфичность модели составили 87,5% и 66,4% соответственно.

Таким образом, можно считать разработанную шкалу в программе для ПК информативной, универсальной и удобной в практическом применении. Существующие высокочувствительные методы лабораторной диагностики, включая определение воспалительных белков и гаптоглобина – эффективным дополнительным методом определения риска развития патологического рубца после травм и операций.

По результатам проведенного исследования эффективности применения программы для ЭВМ «Шкала определения риска развития патологического рубца» исследование продолжено в рамках проведения персонализированной профилактики избыточного рубцеобразования. Для этого пациенты с хирургическими патологиями, травматическими ранами и ожогами проходили тестирование в программе и выделялись в группу риска при наличии 8 и более баллов (триггеров) по сумме данных. Всего в программу внесено 439 пациентов, из них в группу риска включено 168 (38%) пациентов, имевших умеренный (8–14 баллов) и высокий (15–20 баллов) уровень риска.

## ГЛАВА 4. ОПИСАНИЕ МЕТОДА ИНВАЗИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ

В исследование эффективности ранней профилактики развития патологических избыточных рубцов включено 168 пациентов. Все пациенты входили в группу риска развития избыточных патологических рубцов. Причинами обращения пациентов стали хирургические патологии и травмы, требующие оперативного лечения, и ожоги различной этиологии, по поводу которых пациентам показана аутодермопластика.

Все пациенты, включенные в группу риска, были разделены на две группы:

Группа IB (исследования) – 87 пациентов.

Группа IIB (контрольная) – 81 пациент.

В обеих группах пациенты разведены по подгруппам на основании вида обращения:

Группа IB1 (исследования) – 42 пациента с ожоговой травмой.

Группа IIB1 (контрольная) – 39 пациентов с ожоговой травмой.

Группа IB2 (исследования) – 45 пациентов с ранами различной этиологии и предстоящими оперативными вмешательствами.

Группа IIB2 (контрольная) – 42 пациента с ранами различной этиологии и предстоящими оперативными вмешательствами.

Для проведения анализа в ходе исследования были сформированы 2 группы в зависимости от применяемой для профилактики рубцов схемы лечения: первая (группа IB) представлена 87 пациентами, пролеченными с применением холодной плазмы и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и оперативными вмешательствами с применением максимально атравматичной хирургической техники при травмах и хирургических патологиях и способом аутодермопластики при ожоговой травме по авторской методике (Патент РФ на изобретение №2753136 от 11.08.2021), а вторая группа (IIB) – 81 пациентом с идентичными причинами хирургического лечения, которым выполнялось

оперативное вмешательство с использованием традиционных методов профилактики, таких как атравматичные шовные материалы, закрытие раны без натяжения и использование современных перевязочных средств, идентичных таковым в основной группе (табл. 21).

Таблица 21 – Характеристика групп

Группа	Количество пациентов, n (%)	Средний возраст, лет	Пол	
			Ж, n (%)	М, n (%)
ИБ	87 (51,8%)	27,3±13,3	47 (54,0%)	40 (46,0%)
ПБ	81 (48,2%)	32,7±10,3	41 (50,6%)	40 (49,4%)

В группу ИБ вошли 47 (54,00%) женщин и 40 (46,00%) мужчин, а в группу ПБ – 41 (50,6%) и 40 (49,40%) соответственно. При статистическом анализе не удалось выявить значимых различий ( $p=0,659$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Анализ проводился на основании данных, полученных с использованием приложения для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубцы».

Анализ возраста пациентов приведен в таблице 22. Статистический анализ не установил значимых различий возраста ( $p=0,631$ ) между группами (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни).

Таблица 22 – Анализ возраста в группах пациентов

Группа	Количество пациентов	Возраст		p
		Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
ИБ	87	25	16–38	0,631
ПБ	81	27	17–39	

Распределение пациентов в отдельные возрастные группы для проведения анализа заживления и развития рубца после оперативных вмешательств и травм в зависимости от возрастного аспекта показано в таблице 23.

Таблица 23 – Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	Группа пациентов, n (%)		p
	IB	IIБ	
1 (12–18 лет)	29 (33,3%)	25 (30,9%)	0,929
2 (19–35 лет)	32 (36,8%)	30 (37,0%)	
3 (36–55 лет)	26 (29,9%)	26 (32,1%)	

Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий ( $p=0,929$ ) в изучаемых группах по возрастным группам (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Анализ вызвавшего раневой процесс фактора (ожог или рана) статистически значимых различий не показал ( $p=0,987$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона): в исследуемой группе 42 (48,30%) пациента с ожогами и 45 (51,70%) с ранами, а в контрольной группе – 39 (48,10%) и 42 (51,90%) пациента соответственно (рис. 23).

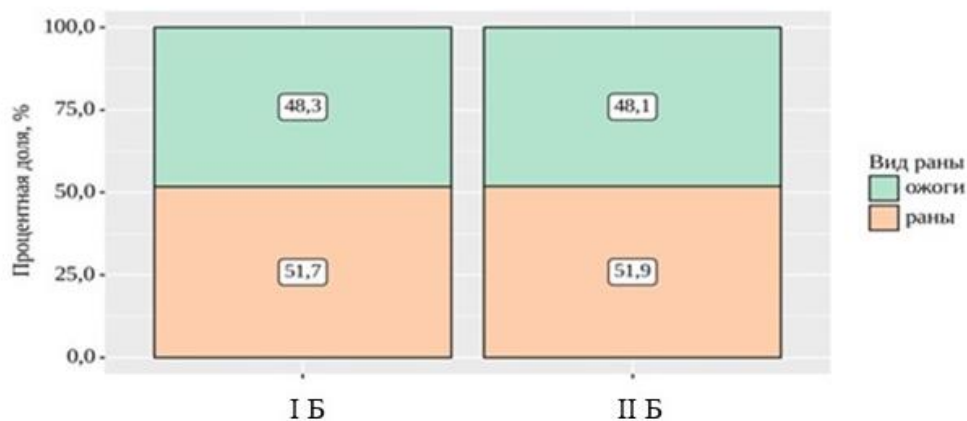


Рис. 23 – Частота встречаемости вида повреждения в группах пациентов

Пациенты с хирургической патологией и травмами были разделены с учетом половой принадлежности по виду хирургического вмешательства (табл. 24).

Таблица 24 – Распределение пациентов по виду хирургического вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Количество вмешательств		Всего	
	Мужчины	Женщины	Абс.	%
Аппендэктомия (доступ по Волковичу – Дьяконову)	9	8	17	10,10
Лапароскопические вмешательства на брюшной полости	12	14	26	15,50
Пластика грыжевых дефектов передней брюшной стенки и пахового канала	9	7	16	9,50
Удаление доброкачественных новообразований мягких тканей	4	5	9	5,40
ПХО травматических ран верхних конечностей	4	3	7	4,20
ПХО травматических ран нижних конечностей	6	6	12	7,10
Всего пациентов	44	43	87	48,20

Учитывая значимость площади ожогового повреждения в дальнейшем течении заживления и прогнозах, все пациенты, включенные в группы исследования и контроля, были распределены по общей площади ожоговых ран (табл. 25).

Таблица 25 – Распределение пациентов по площади ожоговой травмы (n=81)

Площадь ожоговых ран	Количество пациентов	
	Абс.	%
1–5 % п.т.	19	23,46
6–12 % п.т.	39	48,14
13–20 % п.т.	16	19,76
21–30 % п.т.	7	8,64

Все пациенты с ожоговой травмой, включенные в группу риска, были разделены по глубине ожоговых ран, не менее 2 степени в сочетании с 3, так

как именно при глубоких ожогах наиболее часто развиваются патологические рубцы и такие повреждения требуют оперативных вмешательств по закрытию ран путем реконструктивных пластических операций (табл. 26).

Таблица 26 – Распределение пациентов по глубине ожогов (n=81)

Глубина ожоговой раны	Количество пациентов	
	Абс.	%
2 + 3 степень	56	69,13
3 степень	25	30,87

Так как не все пациенты попадали под наблюдение и в группу риска в первые сутки после получения ожоговой травмы и не всем пациентам возможно было выполнить именно раннее хирургическое лечение в первые 2–3-е суток, пациенты распределены в зависимости от сроков выполнения аутодермотрансплантации свободным расщепленным лоскутом (табл. 27).

Таблица 27 – Распределение пациентов по срокам закрытия ран (n=81)

Сроки аутодермотрансплантации	Количество пациентов	
	Абс.	%
3–5 сутки	23	28,46
5–7 сутки	29	35,77
Позже 7 суток	29	35,77

При обращении после 14-ти суток от момента получения ожоговой травмы пациенты в исследование не включались.

#### **4.1. Метод применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и потока холодной плазмы у пациентов с ожоговой травмой**

Все пациенты разделены на две равнозначные сравнимые группы.

Группа IB1 – исследования.

В основную группу вошли 42 пациента с ожогами 2–3-й степени по глубине поражения до 30% п.т., обратившиеся не более чем через 3-е суток от момента получения травмы. Выполнялось оперативное вмешательство с применением методов обработки ран потоком холодной плазмы и введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с целью снижения риска развития патологического рубца.

Техника хирургического вмешательства (рис. 24).

После адекватной подготовки к оперативному вмешательству и получения добровольного информированного согласия пациент взят в операционную. Анестезиологическое пособие – общий наркоз. Проведена разметка операционного поля, определены донорские участки для забора кожи. Операционные поля обработаны раствором антисептика (0,5% спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата). Рана освобождается от грануляций и некротических масс до базального слоя (тангенциальное иссечение грануляций) хирургическим скальпелем или дисковым электродерматомом (рис. 24А). Достигается адекватный гемостаз. Параллельно началу оперативного вмешательства медицинская сестра из периферической или центральной вены (центральный венозный катетер) забирает кровь в количестве 9 мл вакутайнером в стерильную пробирку, содержащую олефинолигомер; пробирка центрифугируется 3 минуты при 2500 оборотах (рис. 24Б). Хирург стерильным шприцем и иглой после обработки пробирки раствором антисептика забирает слой плазмы с тромбоцитами в шприц. Замена иглы на другую стерильную калибра 17G (1,5x30). Со стороны раны в неповрежденную кожу вводится ОТА порциями по 0,1 мл на 0,2–0,3 см введения иглы в длину, с 0,5–1 см промежутками по периметру всей раны (рис. 24В). Раневое ложе обрабатывается ОТА способом капельного орошения с покрытием всей раневой поверхности равномерно плазмой (рис. 24Г). Далее рана обрабатывается потоком холодной плазмы в течение 2 секунд на 1 см<sup>2</sup> (рис. 24Д). С донорского участка неповрежденной кожи производится забор кожного лоскута дисковым электродерматомом на глубину 0,2 мм (рис. 24Е). Лоскут перфорирован 1:3 и адаптирован на ране

(Патент РФ на изобретение №2753136 от 11.08.2021) (рис. 24Ж). Донорская рана обработана по всей поверхности потоком холодной плазмы, генерируемым аппаратом «Плазон» с температурой плазменного потока 32–35°C, чем достигается хороший гемостатический эффект. Трансплантаты, уложенные и адаптированные на ранах, также обработаны потоком холодной плазмы в том же режиме. Края трансплантатов между собой и по всему периметру ран обработаны в более интенсивном режиме биосварки с целью фиксации к ране и здоровой коже с одновременной стимуляцией собственных факторов роста и подавления воспалительной иммунной реакции (рис. 24З). Донорская рана и трансплантаты кожи укрываются раневым сетчатым покрытием (рис. 24И) Воскопран (БИОТЕКФАРМ, Россия) и сухими стерильными марлевыми повязками.

Использование сочетания введения ОТА и аутодермопластики с финишной обработкой потоком холодной плазмы и запаиванием краев лоскутов и здоровой кожи по принципу биосварки с введением ОТА (со стороны раны), создание подложки из плазмы для донорского лоскута, забор лоскута на глубину 0,2 мм (стандарт составляет 0,3–0,4 мм) позволяют зафиксировать трансплантат на ране с достижением одновременно антибактериального и стимулирующего эффекта. Биосварка трансплантатов со здоровой кожей и между собой путем обработки потоком холодной плазмы является атравматичным методом дополнительной фиксации лоскута.

За счет забора более поверхностного (тонкого) лоскута сокращается срок заживления донорской раны. За счет стимуляции регенерации ОТА и холодной плазмой улучшается приживление трансплантата со снижением риска развития патологических рубцов. За счет глубокого иссечения грануляций минимизируется рост патологических избыточных рубцов в зоне трансплантации.

С учетом применения аутоплазмы и холодной плазмы и аутодермотрансплантатов применение данного метода не влечет аллергических и других

иммунных реакций, угрожающих здоровью и жизни пациента состояний и расценивается как достаточно безопасный метод.

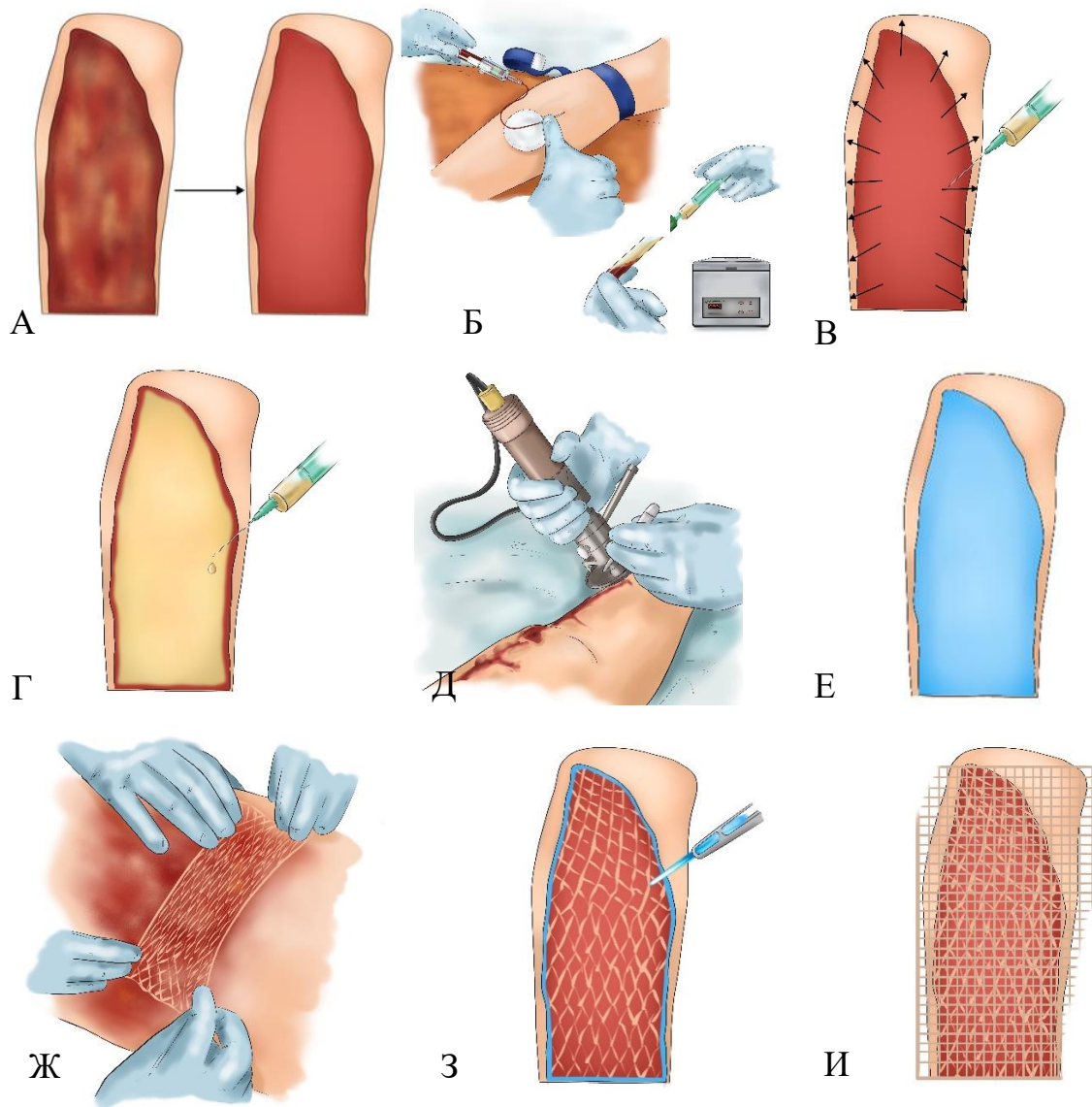


Рис. 24 – Этапы оперативного вмешательства: А – некрэктомия раны; Б – взятие крови из вены, центрифугирование и получение ОТА; В – введение ОТА в здоровую кожу со стороны раны; Г – орошение ОТА дна раны; Д – забор кожного лоскута дисковым электродерматомом; Е – обработка донорской раны потоком холодной плазмы; Ж – адаптация перфорированного кожного лоскута на ране; З – обработка краев здоровой кожи и лоскутов потоком холодной плазмы; И – закрытие трансплантатов сетчатым раневым покрытием

ИБ1 группа – контрольная.

В группу контроля включены 39 пациентов с ожогами 2–3-й степени по глубине поражения до 30% п.т., сравнимые по соматическому статусу и сопутствующим патологиям, входящие в группу риска развития патологических рубцов, которым оперативное лечение по разработанной схеме, применяемой в группе исследования, не проводилось по различным причинам, в том числе из-за отсутствия технического обеспечения и отказа самого пациента от применения аутоплазмы и физических методов воздействия.

Пациентам выполнены оперативные вмешательства, идентичные по своим подготовительным этапам таковым в группе исследования. После выполнения тангенциального иссечения грануляций за 1–3-е суток до аутодермотрансплантации или с одномоментной некрэктомией проведено традиционное закрытие раны аутодермопластикой свободными расщеплёнными лоскутами, забранными дисковым электродерматомом с донорских участков на глубину 0,3–0,4 мм в период с 3-х по 9-е сутки от момента получения травмы. Гемостаз. Лоскуты адаптированы на ранах. Донорская рана и зона трансплантации укрыты раневым сетчатым покрытием Воскопран (БИОТЕКФАРМ, Россия) и сухими стерильными марлевыми повязками.

В послеоперационном периоде ведение ран в обеих группах традиционными методами, смена повязок 1 раз в 2 дня. В группе ИБ1 на 2, 3, 4-е сутки после операции проводится обработка зоны трансплантации холодным плазменным потоком.

#### **4.2. Метод применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и потока холодной плазмы у пациентов с оперативными вмешательствами на туловище и конечностях**

Группа ИБ2 – исследования, в которую включено 45 пациентов с патологиями и травмами, требующими оперативного лечения с закрытием ран на передней брюшной стенке и конечностях, в возрасте от 12 до 55 лет, обоего пола.

Пациентам выполнялось оперативное вмешательство с применением ОТА и обработкой раны потоком холодной плазмы.

После проведения адекватной предоперационной подготовки соответственно имеющейся хирургической патологии или травмы, получения добровольного информированного согласия пациент доставлялся в операционную. Анестезиологическое пособие – местная анестезия или общий наркоз. Обработка операционного поля раствором антисептика (0,5% спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата). Хирургический доступ, оперативное вмешательство. Параллельно началу оперативного вмешательства медицинская сестра из периферической или центральной вены берет кровь в количестве 9 мл вакутайнером в стерильную пробирку, содержащую олефинолигомер; пробирка центрифугируется 3 минуты при 2500 оборотах (рис. 25А). Хирург стерильным шприцем и иглой после обработки пробирки раствором антисептика забирает слой плазмы с тромбоцитами в шприц. Замена иглы на другую стерильную калибра 17G (1,5x30). Со стороны раны в неповрежденные ткани послойно вводится ОТА порциями по 0,1 мл на 0,2–0,3 см введения иглы в длину, с 0,5–1 см промежутками по периметру и глубине всей раны (рис. 25Б). Раневое ложе обрабатывается ОТА способом капельного орошения с покрытием всей раневой поверхности равномерно плазмой (рис. 25В) и обработкой раневого канала потоком холодной плазмы, генерируемым аппаратом «Плазон» с температурой плазменного потока 32–36°C, чем достигается хороший гемостатический эффект (рис. 25Г). Рана закрывается швами без натяжения и странгуляций, послойно с четким сопоставлением слоев и краев раны с применением авторского шва («Способ выполнения одномоментного закрытия кожной раны косметическим хирургическим швом»). Патент РФ на изобретение №2721881 от 25 мая 2020, авторы: Шатохин А.А., Шатохин А.В., Карпов С.М., Пучков А.А., Владимирова О.В.). В редких случаях по показаниям накладывались отдельные узловые швы на кожу (рис. 25Д). Края кожи после формирования стяжения подкожно-жировой клетчатки и максимального сбли-

жения и сопоставления краев раны наложением швов обрабатываются аппаратом, генерирующим поток холодной плазмы (32–35°C) из газовой смеси (рис. 25Е). Таким образом, при равномерном воздействии на края раны в течение 3 секунд на точку достигался эффект биологической сварки тканей с плотным спаиванием краев раны без термического повреждающего эффекта с одновременной стимуляцией регенерации в ткани и антисептическим действием потока холодной плазмы. По завершении операции на линию швов после обработки раствором антисептика (хлоргексидина биглюконат) наложена самоклеющаяся стерильная повязка Космопор (Paul Hartmann, Германия).

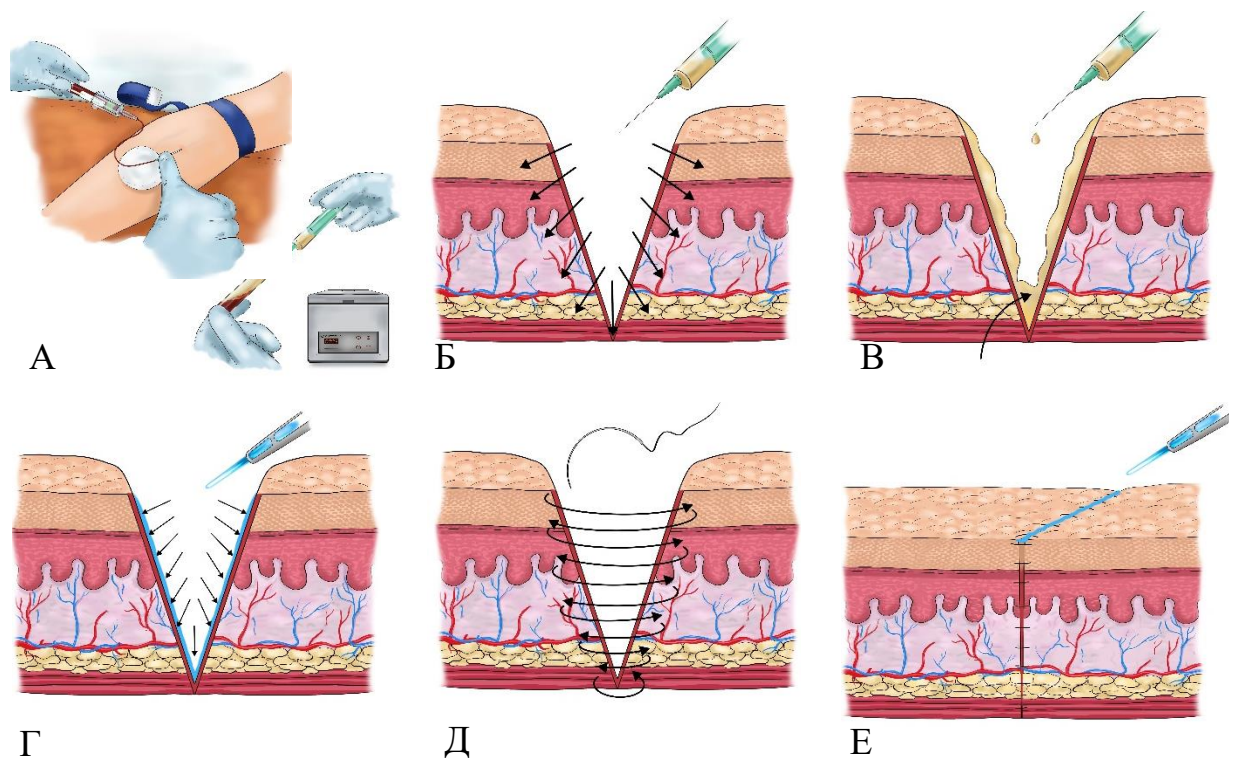


Рис. 25 – Этапы оперативного вмешательства с применением ОТА и потока холодной плазмы: А – забор крови из вены, центрифугирование, получение ОТА; Б – введение ОТА в ткани со стороны раны; В – обработка раствором ОТА раневого канала; Г – обработка раневого канала потоком холодной плазмы; Д – ушивание раны; Е – обработка линии швов потоком холодной плазмы

Группа ПБ2 – контрольная, которую составили 42 пациента со сравнимыми патологиями и травмами, требующими оперативного лечения и закрытия ран. Все пациенты пролечены с использованием традиционных методик.

После проведения адекватной предоперационной подготовки соответственно имеющейся хирургической патологии или травмы, получения добровольного информированного согласия, пациент доставлялся в операционную. Анестезиологическое пособие – местная анестезия или общий наркоз. Обработка операционного поля раствором антисептика (0,5 % спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата). Хирургический доступ, оперативное вмешательство. Пациентам выполнялось традиционное завершение операции: гемостаз с использованием диатермокоагуляции или других традиционных методик, закрытие раны кожными швами с использованием атравматических методик. По завершении операции на линию швов после обработки раствором антисептика (хлоргексидина биглюконат) наложена самоклеящаяся стерильная повязка Космопор (Paul Hartmann, Германия).

Ведение раны в послеоперационном периоде в обеих группах с применением традиционных методов с использованием стандартных антисептиков (хлоргексидина биглюконат). В группе ПБ2 смена повязок ежедневно с выполнением туалета раны. На 2, 3, 4-е сутки обработка линии швов во время проведения смены повязки потоком холодной плазмы. Обезболивание не требуется. Снятие швов при использовании нерассасывающегося шовного материала производилось на 10–12-е сутки.

#### **4.3. Определение эффективности используемого метода профилактики**

Для определения эффективности проведенной профилактики развития патологических рубцов в группе риска использовались следующие методы: ИГХ-анализ биоптатов в ограниченной выборке пациентов групп исследования и контроля, анализ показателей эпителизации и частоты развития рубца в

послеоперационном периоде, оценка результатов наблюдения с использованием программы для ПК «Диспансерная карта раны-рубцы» и приложения для мобильных устройств «Дневник рубца», позволяющих проводить оценку показателей заживления и развития рубца в динамике в унифицированных баллах.

Дополнительно проведен анализ полученных результатов динамического исследования показателей активности экстрацеллюлярного (внеклеточного) матрикса в периферической крови. При этом экспрессия TGF- $\beta$  динамически возрастает в IB группе, что говорит о белковосинтетической активности фибробластов и цитокинов (табл. 28), в сравнении с ПБ группой, где наблюдается достоверное снижение уровня TGF- $\beta$ .

Таблица 28 – Показатели экспрессии маркеров регенерации, нг/мл

Показатель	Группа IB				Группа ПБ				$\chi^2$	p
	День исследования									
	1	5	9	14	1	5	9	14		
PDGF	98±0,4	116±1,1	264±0,9	217±0,9	92±0,9	107±0,9	96±0,9	91±0,9	1,678	0,041
TGF- $\beta$	378±0,9	413±1,7	469±1,2	501±1,1	287±1,4	217±1,1	233±1,3	243±0,9	2,151	0,038
EGF	27±0,4	31±1,2	26±1,9	25±1,3	29±0,7	43±1,3	54±1,1	67±1,3	2,037	0,032
VEGF	157±0,7	174±0,9	169±0,7	167±1,1	197±1,7	191±1,3	211±1,1	201±01,5	1,077	0,040
PCNA	113±0,7	127±0,5	110±0,5	117±1,0	516±1,5	502±1,3	498±1,1	477±1,3	2,224	0,076
MMP-2	56±0,7	61±1,2	63±1,1	59±0,9	31±0,8	34±0,7	29±1,4	28±0,9	2,093	0,047

Примечание: PDGF – Фактор роста тромбоцитов; TGF- $\beta$  – Трансформирующий фактор роста бета; EGF – Эпидермальный фактор роста; VEGF – Фактор роста эндотелия сосудов; PCNA – ядерный антиген профилирующих клеток; MMP-2 – Матриксная металлопротеиназа 2

Показатель EGF динамически возрастает во ПБ группе, что можно расценивать как фактор развития рубца, так как в IB группе нет скачков роста эпителия, с возможным узелковым образованием. На повышение клеточной пролиферации в сосочковом слое указывает показатель экспрессии PCNA, имевший пиковые значения во ПБ группе, что также показатель – предшественник патологического рубцевания. MMP-2 имеет в обеих группах на протяжении 2 недель постоянные показатели, так как данный маркер является показателем пролиферации эпителиальных клеток и миграции фибробластов.

Мы MMP-2 расцениваем как показатель высокой эпителизации, без образования гипертрофических структур экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани сосочкового слоя дермы.

Основываясь на анализе полученных данных, можно сделать вывод, что ОТА в сочетании с воздействием потока холодной плазмы потенциально может улучшить заживление за счет различных факторов роста и цитокинов, секретируемых из  $\alpha$ -гранул тромбоцитов. Четко прослеживается значимая эффективность применения ОТА и потока холодной плазмы ( $p < 0,05$ ) среди пациентов с высоким риском развития патологического рубца в зоне повреждения. При этом можно отметить, что действие ОТА и холодного плазменного потока уменьшает риск развития патологического рубца.

Гистологическое, морфометрическое и ИГХ-исследование проводилось на базе гистохимической лаборатории кафедры гистологии (заведующая кафедрой – профессор, д.м.н. А.Г. Сирак) и на базе НИО ЦПМ – лаборатория регенеративной медицины (начальник центра персонализированной медицины – к.м.н. Д.В. Бобрышев) ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

При анализе биоптатов учитывались все основные маркеры клеток и межклеточного вещества, участвующие в формировании патологических рубцов. ОТА содержит такие компоненты, как факторы роста, цитокины и адгезивные молекулы. В сочетании с обработкой раны потоком холодной плазмы данный комплекс стимулирует репарационные и анаболические процессы в поврежденных тканях [64, 174]. Поэтому, несомненно, важна роль изучения показателей местного воспаления как в ранние сроки заживления, так и в дальнейшие сроки регенерации.

ИГХ-исследование экспрессии маркеров разных типов коллагена показало значительные расхождения показателей в разные сроки наблюдения (табл. 29) в зависимости от проводимой интраоперационной профилактики патологического рубцеобразования или контрольного наблюдения.

Таблица 29 – Количественный показатель площади экспрессии коллагеновых волокон в исследуемых группах

Показатель	Группа IB			Группа IIБ		
	Срок исследования					
	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
COL I	27,5±1,3	21,6±1,1	16,5±1,2	34,1±3,1	34,1±2,3	33,9±0,7
COL III	30,7±0,9	19,2±1,3	13,7±1,3	38,6±1,6	33,6±0,6	32,2±0,9
COL IV	32,4±2,0	26,3±1,7	24,4±1,8	43,4±2,1	39,3±1,1	40,4±1,3

Во IIБ группе в отличие от IB группы наблюдается преобладание COL I типа во все сроки наблюдения, при этом волокна располагаются продольно, по их ходу образуются узловые скопления, имеющие вид местного гиалиноза (рис. 26), что также мы расцениваем как показатель дальнейшего развития гипертрофического рубца.

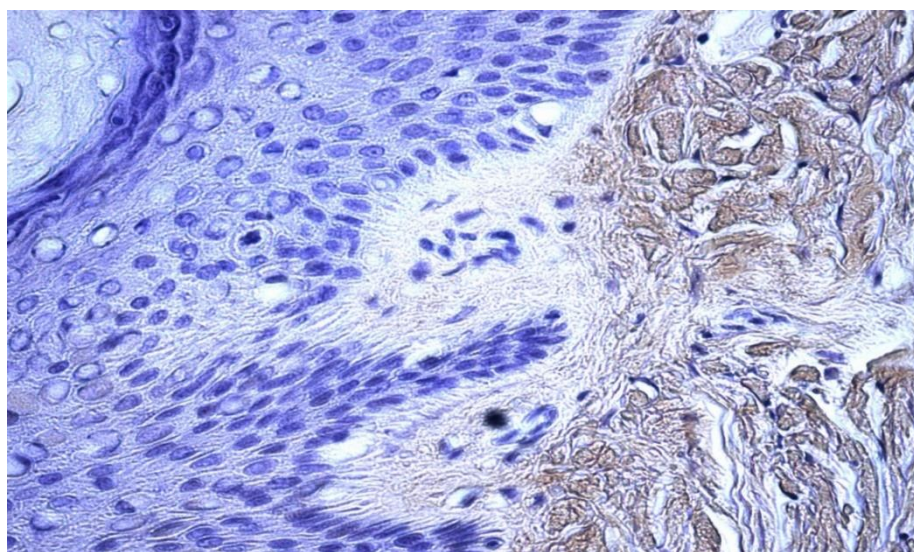


Рис. 26 – Экспрессия коллагеновых волокон первого типа (*Col I типа*). В сосочковом слое дермы наблюдаются перпендикулярный ход волокон эпидермису (окрашены коричневым цветом) и вакуолизированные кератиноциты. ИГХ моноклональными антителами к коллагену I типа, докрасивание гематоксилином. Ок. 10, об. 400.

Во IIБ группе волокна COL III типа во все сроки наблюдения имеют средний постоянный показатель, на препаратах волокна расположены хаотично в субдермальных слоях кожи. Экспрессия COL IV типа, как фактор васкуляризации, уменьшается параллельно увеличению показателя экспрессии COL I типа в сосочковом слое дермы, что следует расценивать как фактор повышенного склерозирования и замуровывания COL I типа. В I группе наблюдается равенство экспрессии показателей COL I типа и COL IV типа во всех слоях дермы (рис. 27).

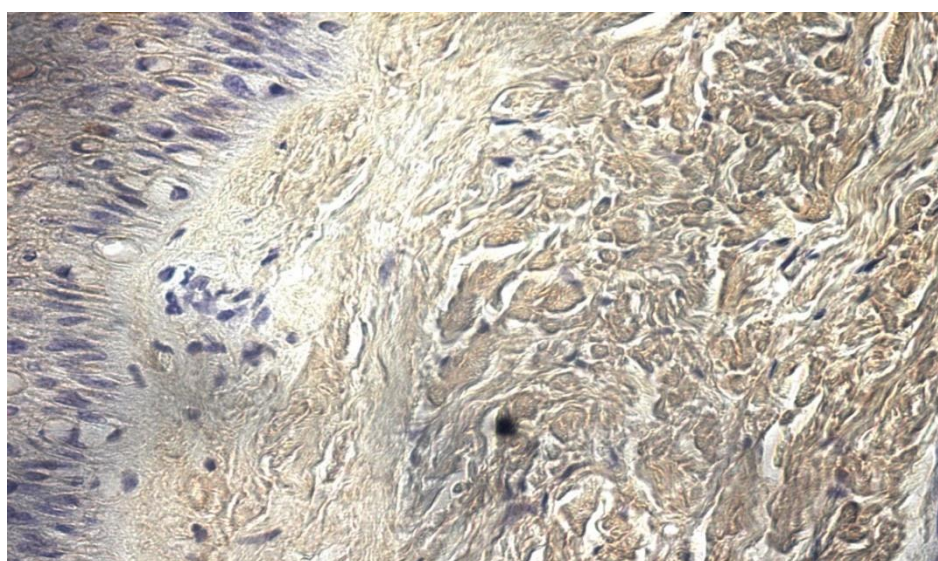


Рис. 27 – Экспрессия коллагеновых волокон третьего типа (*Col III типа*) во всех слоях дермы. ИГХ моноклональными кроличьими антителами к коллагену III типа, докрасивание гематоксилином. Ок. 10, Об. 400.

В IБ группе равная экспрессия, как COL I, так и COL III типа, так же как и показатель сосудистой активности – COL IV типа, равнозначны. Во всех слоях дермы COL I типа идут параллельными рядами, по ходу волокон встречаются скопления COL III типа. Параллельно с высоким показателем васкуляризации – COL IV типа наблюдаются скопления активных синтетических фибробластов, расположенные по ходу волокна (рис. 28).

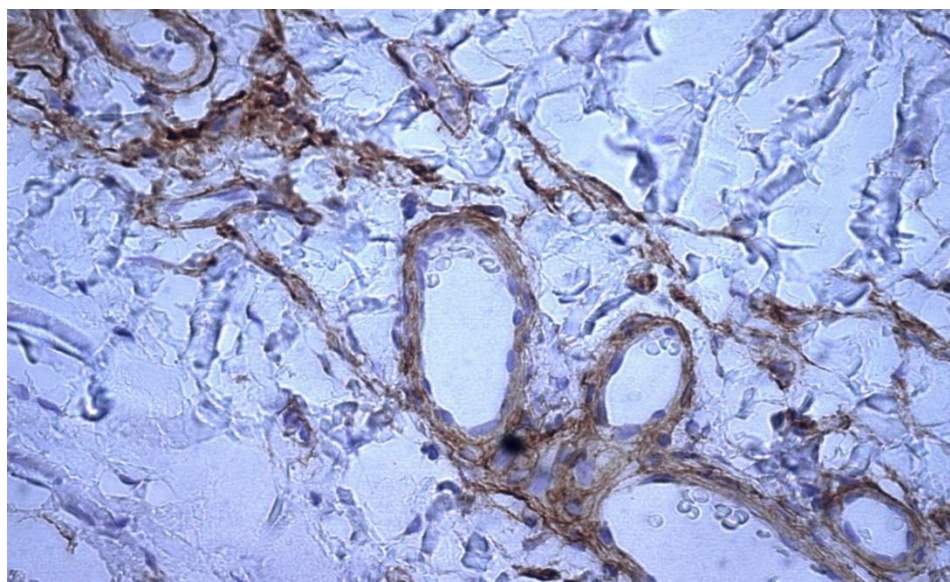


Рис. 28 – Экспрессия коллагеновых волокон четвертого типа (*Col IV типа*) в сетчатом слое дермы, основная группа исследования. *ИГХ моноклональными кроличьими антителами к коллагену IV типа, докрасивание гематоксилином. Ок. 10, Об. 400.*

Во ПБ группе в 73 (67,9%) наблюдениях при ожогах преобладающим типом волокна является COL III типа ( $61,4 \pm 1,9\%$ ) с хаотично расположенными волокнами во всех слоях дермы, сопровождающийся высокоотростчатыми фибробластами, что возможно расценивать как фактор образования избыточного рубца.

За прошедшее десятилетие проведено много морфометрических исследований при изучении рубцовых структур [107]. При этом ряд ученых отводят важную роль межклеточным соединениям, маркерами которых являются CD34 и CD105. Параллельно с этим мы считаем правомерным рассматривать маркеры васкуляризации и хемотаксиса фибробластов [176, 216], так как при увеличении клеточных структур и межклеточного вещества уменьшается степень васкуляризации.

Количественный показатель экспрессии CD34 и CD105, как факторов адгезии и межклеточного сцепления, различим между группами ( $p < 0,05$ ). Преобладание данного показателя, по нашему мнению, во ПБ группе свидетель-

стствует о быстром фиброгенезе ( $35\pm 1,2\%$  и  $27\pm 1,4\%$ ), что в клиноморфологическом проявлении наблюдается при гипертрофических рубцах, где, помимо активных фибробластов, выявляется высокое количество лимфоцитов и макрофагов, которые являются основными источниками фиброгенных цитокинов. Экспрессия CD140b является показателем активности рецептора- $\beta$  фактора роста, выделяемого тромбоцитами. Во IIБ группе показатель ниже, чем в IБ группе ( $p < 0,05$ ). Экспрессия CD140b, сконцентрированная вокруг сосудов, во всех исследуемых группах преобладает в сетчатом слое дермы. Показатель PDGFs, который играет роль в заживлении ран и действует как хемоаттрактант для фибробластов, снижен во IIБ группе ( $41\pm 2,5\%$ ) (табл. 30). Экспрессия PDGFs высокая и преобладает в сосочковом слое дермы в обеих группах наблюдения.

Таблица 30 – Количественный показатель экспрессии маркеров в исследуемых группах

Показатель	Группа IБ		Группа IIБ	
	Механические повреждения	Ожоговая травма	Механические повреждения	Ожоговая травма
CD34	$35\pm 1,2$	$19\pm 1,4$	$52\pm 1,1$	$76\pm 0,6$
CD105	$27\pm 1,4$	$23\pm 2,2$	$66\pm 0,7$	$50\pm 1,2$
CD140b	$56\pm 1,7$	$34\pm 1,1$	$42\pm 1,3$	$58\pm 0,3$
PDGFs	$39\pm 2,1$	$41\pm 2,5$	$48\pm 1,4$	$51\pm 2,5$
p	0,006		0,003	

В наблюдаемых группах при ожогах экспрессия показателей синтетической активности повышена, что характеризует гиперпластический тип фиброгенеза с высокой степенью развития патологических рубцов. При этом CD34 и CD105 значительно снижены в IБ1 группе, что, несомненно, можно расценивать как показатель эффективности применения ОТА в сочетании с холод-

ным плазменным потоком. Во ИБ1 группе показатели CD34 и CD105 преобладают в сосочковом слое дермы, что может свидетельствовать об образовании гипертрофических рубцов с узловыми элементами.

Понимание процесса фиброгенеза, а также изучение этапности пусковых механизмов обладают существенной значимостью в разработке профилактических алгоритмов. Так, несомненно, положительная роль отводится ОТА и холодному плазменному потоку, которые не только способствуют активации фибробластов для синтеза экстрацеллюлярного матрикса в сочетании со средним показателем васкуляризации, но и снижают адгезивность и уменьшают пролиферативные единицы гигантских фибробластов.

Нами проведена оценка результатов профилактики образования рубца с применением ОТА и потока холодной плазмы у пациентов с использованием программы для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубцы».

Первым критерием в сравнении методик профилактики образования рубца являлась скорость эпителизации раны. Данные анализа по срокам заживления ран в группах профилактики развития патологического избыточного рубца представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Анализ срока эпителизации в группах пациентов

Группа	Количество пациентов	Срок эпителизации (дней)		p
		Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
ИБ	87	7	6–8	< 0,001*
ИБ	81	10	9–12	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05).

При сравнении длительности заживления по времени в корреляции с проводимой профилактикой были выявлены статистически значимые различия (p<0,001) (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни).

Прогностическая модель, описывающая имеющуюся связь между количественной переменной и факторами, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. В зависимости от вида раны представлены сроки ее эпителизации (табл. 32).

Таблица 32 – Анализ срока эпителизации в зависимости от вида раны

Показатель	Категории	n	Срок эпителизации, дней		p
			Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Вид раны	Ожоги	81	10	8–11	< 0,001*
	Раны	87	8	7–9	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Согласно представленной таблице при анализе срока эпителизации в зависимости от этиологии раны были установлены статистически значимые различия (p<0,001) (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни).

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи применяемой у пациентов профилактики образования рубца и срока эпителизации раны в группах исследования и контроля выявили высокую тесноту связи по шкале Чеддока (τ Кендалла 0,71), p<0,001, различия показателей статистически значимы.

Наблюдаемая зависимость срока эпителизации от применяемой схемы профилактического лечения описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{срок эпителизации}} = 3,041 \times X_{\text{подрупа}} + 4,35.$$

У пациентов контрольной группы можно ожидать увеличение срока эпителизации на 3,041 дня. Полученная модель объясняет 49,1% наблюдаемой дисперсии срока эпителизации.

При анализе средних сроков заживления ран в группе ИБ1 пациентов с ожоговой травмой отмечено наступление стойкой эпителизации с приживлением трансплантата в среднем на  $9 \pm 0,04$  сутки в сравнении с контрольной ИБ1

группой, где заживление ран отмечено на  $12 \pm 0,01$  сутки. В группе ИБ2 хирургических вмешательств, где раны ушивались кожными швами наглухо с применением методов стимуляции ОТА и потоком холодной плазмы, заживление отмечено на  $7 \pm 0,2$  сутки, при этом в группе контроля эти сроки удлинялись до  $10 \pm 0,03$  суток. Таким образом, установлено влияние схемы проводимого вмешательства на скорость эпителизации раны: у пациентов исследуемой группы эпителизация наступала раньше, чем в группе контроля.

Основной конечной точкой в сравнении методик профилактики являлось образование рубца. Анализ основных показателей заживления и развития рубцовой ткани после повреждения кожных покровов проводился при сравнении двух основных групп – исследования, в которой проведена целенаправленная профилактика патологического рубцеобразования, и контроля, без разведения пациентов на группы по причинам обращения, что связано с применением схожих методов профилактики и послеоперационного ведения пациентов.

Проведенный статистический анализ установил (рис. 29), что в исследуемой группе формирование рубца происходило реже (рубец развился у 12 (14,0%) пациентов), чем в контрольной группе (развитие рубца зафиксировано у 36 (44,0%)). Приведенные различия являлись статистически значимыми ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

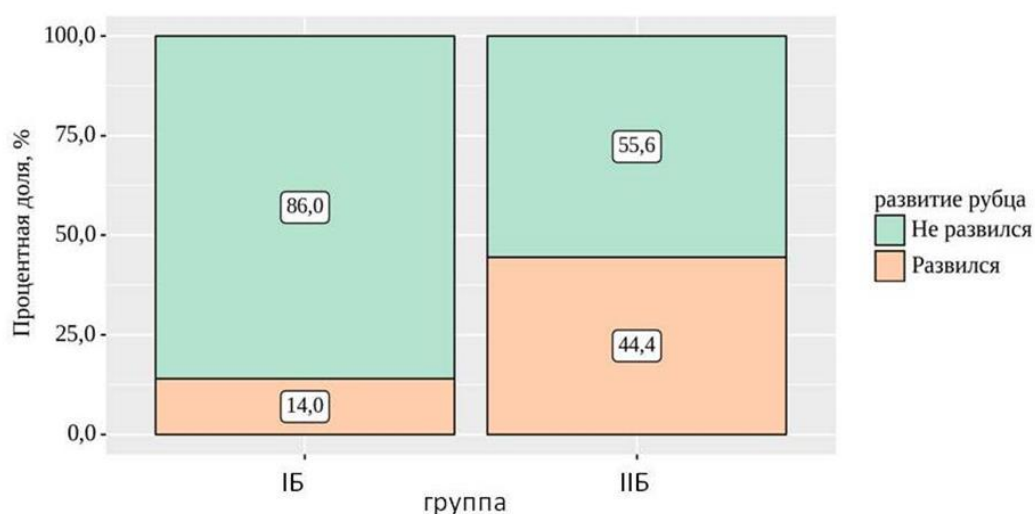


Рис. 29 – Сравнительный анализ частоты развития рубца

Риск развития рубца в группе ПБ была выше в 4,9 раза по сравнению с группой ИБ, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,328–10,455).

Нами был проведен корреляционный анализ влияния интраоперационной профилактики на риск развития рубца, показавший умеренную тесноту связи по шкале Чеддока ( $\tau$  Кендалла 0,337), различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$ .

Выполнен сравнительный анализ (рис. 30) вероятности развития рубца у пациентов с ранами на фоне проводимой терапии, направленной на профилактику их формирования. Проведенный статистический анализ по методике Кокса – Мантеля выявил достоверные различия в исходах лечения пациентов изучаемых групп ( $p = 0,0110$ , критерий Кокса – Мантеля). Вероятность возникновения рубца в исходе лечения была статистически значимо выше у пациентов контрольной группы (у которых рубцы формировались чаще и раньше, чем у пациентов исследуемой группы).

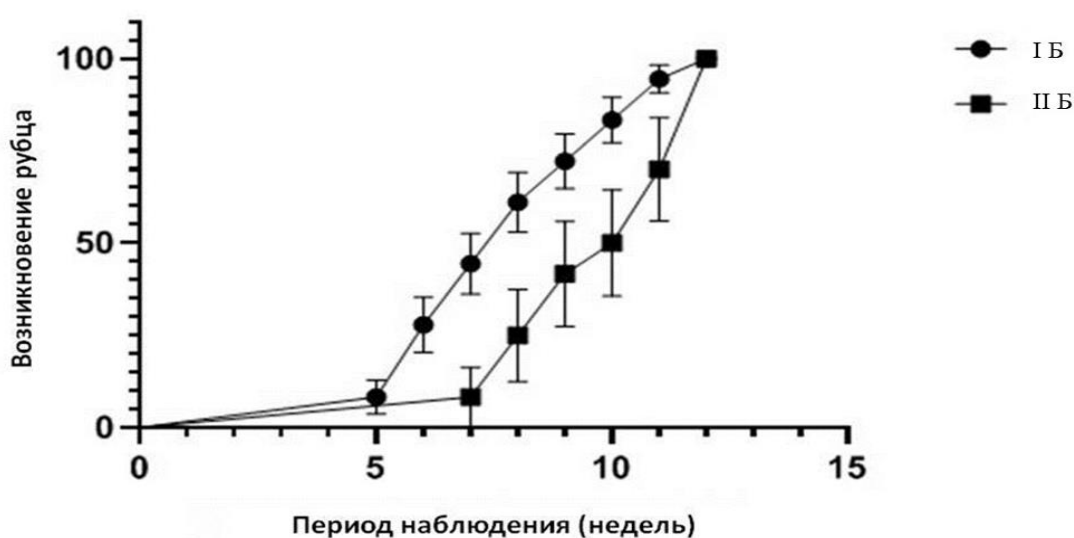


Рис. 30 – Вероятность возникновения рубца в зависимости от проводимой схемы профилактического лечения

Проведен анализ частоты развития патологических избыточных рубцов в двух группах – исследования и контроля, что отражено в таблице 33.

Таблица 33 – Анализ частоты развития избыточного патологического рубца

Показатель	Критерий оценки	Группа		p
		ИБ	ПБ	
Развитие рубца	Не развился	75 (86,2%)	45 (55,6%)	< 0,001*
	Развился	12 (13,8%)	36 (44,4%)	

Примечание: \*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Шанс развития избыточного рубца в группе контроля была в 5,00 раз выше, чем в группе исследования (95% ДИ: 2,360–10,591).

Также выполнен анализ частоты развития рубца в зависимости от возрастной группы (табл. 34).

Таблица 34 – Анализ частоты развития рубца в возрастных группах

Развитие рубца	Возрастная группа			p
	1 (12–18 лет)	2 (19–30 лет)	3 (31–55)	
Не развился	29 (53,7%)	47 (75,8%)	44 (84,6%)	0,001* $R_{\text{возрастная группа 1 – возрастная группа 2}} = 0,025$ $R_{\text{возрастная группа 1 – возрастная группа 3}} = 0,002$
Развился	25 (46,3%)	15 (24,2%)	8 (15,4%)	

Примечание: \*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Данный интерес именно к возрастным особенностям частоты развития патологических рубцов связан с длительными клиническими наблюдениями, приведшими к заключению, что чаще избыточные рубцы развиваются именно в молодом возрасте и у детей.

Наиболее часто рубцы развивались у пациентов от 12 до 18 лет, а изучаемый показатель снижался с увеличением возраста (рис. 31).

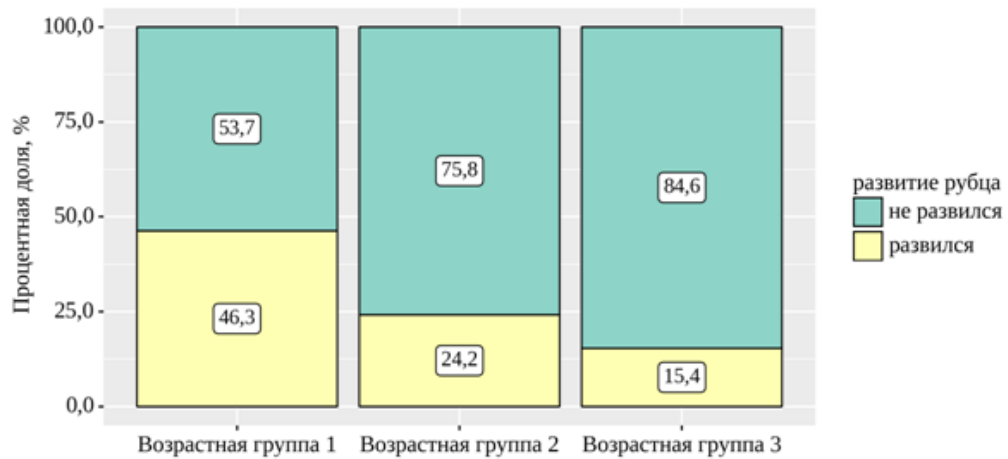


Рис. 31 – Анализ частоты развития рубца в зависимости от возраста

При сравнении частоты развития рубца в зависимости от показателя возрастной группы установили статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Таким образом, установлено, что патологические рубцы чаще формировались у молодых пациентов (первая возрастная группа), в то время как у пациентов старшей возрастной группы отмечалась наименьшая частота их образования.

Важным показателем эффективности проводимого комплекса профилактических интраоперационных мероприятий являются сроки заживления ран и снятия швов, связанные, в том числе, с наличием признаков воспаления в области раны более чем 5 суток после оперативного вмешательства, что может свидетельствовать либо об инфекционном процессе, либо о развитии патологического рубца.

Признаки воспаления на ранних сроках оценивались до 10-х суток.

Оценка проводилась для удобства анализа данных в баллах: 0 баллов – отсутствие признаков воспаления в области послеоперационной или ожоговой раны и перираневого области; 1 балл – незначительные признаки воспаления (отек, гиперемия и гипертермия кожи); 2 балла – умеренные отек и гиперемия кожи вокруг раны и по линии швов, повышение температуры кожи на  $0,3^{\circ}\text{C}$ ; 3

балла – значимые признаки воспаления, отек и гиперемия, повышение температуры на  $0,5^{\circ}\text{C}$ ; 4 балла – признаки выраженного воспаления, стойкие отек и гиперемия.

В ходе исследования был проведен анализ степени выраженности признаков воспаления на 3-и сутки после оперативного вмешательства в области послеоперационной раны во всех группах исследования и контроля. Результаты, в зависимости от проведенной интраоперационной профилактики в группах исследования и контроля, отражены в таблице 35.

Таблица 35 – Анализ выраженности воспаления на 3-и сутки

Показатель	Выраженность показателя	Группа, n (%)		p
		ИБ	ПБ	
Выраженность воспаления на 3-и сутки	0 баллов	40 (46,5%)	22 (27,2%)	0,003*
	1 балл	36 (41,9%)	29 (35,8%)	
	2 балла	3 (3,5%)	9 (11,1%)	
	3 балла	5 (5,8%)	15 (18,5%)	
	4 балла	2 (2,3%)	6 (7,4%)	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Согласно представленной таблице при сравнении выраженности воспаления на 3-и сутки в зависимости от группы проводимой профилактики и контроля в группах риска были установлены статистически значимые различия ( $p=0,003$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Наблюдаемая корреляционная зависимость выраженности воспаления на 3-и сутки от тактики интраоперационной профилактики показывает слабую тесноту связи по шкале Чеддока  $\rho=0,282$ , различия показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Нами был проведен анализ выраженности воспаления на 5-е сутки в зависимости от группы пациентов (табл. 36).

Таблица 36 – Анализ выраженности воспаления на 5-е сутки

Показатель	Выраженность показателя	Группа, n (%)		p
		ИБ	ПБ	
Выраженность воспаления на 5-е сутки	0 баллов	74 (86,0%)	51 (63,0%)	0,003*
	1 балл	7 (8,1%)	10 (12,3%)	
	2 балла	3 (3,5%)	13 (16,0%)	
	3 балла	2 (2,3%)	7 (8,6%)	
	4 балла	0 (0%)	0 (0%)	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Согласно полученным данным при сравнении выраженности воспаления на 5-е сутки в группах профилактики и контроля были выявлены существенные различия ( $p=0,003$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи группы и выраженности воспаления на 5-е сутки, показавший слабую тесноту связи по шкале Чеддока  $\rho=0,277$ , различия показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Был выполнен анализ выраженности воспаления на 10-е сутки после оперативного вмешательства во всех группах исследования и контроля в зависимости от группы (табл. 37).

Таблица 37 – Анализ выраженности воспаления на 10-е сутки

Показатель	Выраженность показателя	Группа, n (%)		p
		ИБ	ПБ	
Выраженность воспаления на 10 сутки	0 баллов	81 (94,2%)	59 (72,8%)	< 0,001*
	1 балл	4 (4,7%)	16 (19,8%)	
	2 балла	1 (1,2%)	6 (7,4%)	
	3 балла	0 (0%)	0 (0%)	
	4 балла	0 (0%)	0 (0%)	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В результате оценки выраженности воспаления на 10-е сутки в зависимости от проводимой профилактики были выявлены (рис. 32) существенные различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).



Рисунок 32 – Анализ выраженности воспаления на 10-е сутки

Проведенный корреляционный анализ взаимосвязи подгруппы и выраженности воспаления на 10-е сутки показал слабую тесноту связи по шкале Чеддока  $\rho=0,290$ , различия показателей статистически значимы ( $p<0,001$ ).

Был выполнен анализ динамики выраженности воспаления в зависимости от схемы проводимого лечения (табл. 38).

Таблица 38 – Анализ динамики выраженности воспаления

Группа	Выраженность воспаления	Сроки наблюдения						p
		3-и сутки		5-е сутки		10-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
I Б	0 баллов	40	46,5	74	86,0	81	94,2	< 0,001**
	1 балл	36	41,9	7	8,1	4	4,7	
	2 балла	3	3,5	3	3,5	1	1,2	
	3 балла	5	5,8	2	2,3	0	0,0	
	4 балла	2	2,3	0	0,0	0	0,0	
II Б	0 баллов	22	27,2	51	63,0	59	72,8	< 0,001***
	1 балл	29	35,8	10	12,3	16	19,8	
	2 балла	9	11,1	13	16,0	6	7,4	
	3 балла	15	18,5	7	8,6	0	0,0	
	4 балла	6	7,4	0	0,0	0	0,0	
p		0,003*		0,003*		< 0,001*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

\*\*  $\rho$ выраженность воспаления на 5-е сутки – выраженность воспаления на 3-и сутки <0,001;  $\rho$ выраженность воспаления на 10-е сутки – выраженность воспаления на 3-и сутки <0,001;  $\rho$ выраженность воспаления на 3-и сутки – выраженность воспаления на 5-е сутки <0,001;  $\rho$ выраженность воспаления на 3-и сутки – выраженность воспаления на 10-е сутки <0,001.

\*\*\*  $\rho$ выраженность воспаления на 5-е сутки – выраженность воспаления на 3-и сутки < 0,001;  $\rho$ выраженность воспаления на 10-е сутки – выраженность воспаления на 3-и сутки < 0,001;  $\rho$ выраженность воспаления на 3-и сутки – выраженность воспаления на 5-е сутки < 0,001;  $\rho$ выраженность воспаления на 10-е сутки – выраженность воспаления на 5-е сутки = 0,007;  $\rho$ выраженность воспаления на 3-и сутки – выраженность воспаления на 10-е сутки < 0,001;  $\rho$ выраженность воспаления на 5-е сутки – выраженность воспаления на 10-е сутки = 0,007.

В процессе сравнения показателя на этапе выраженности воспаления на 3-и сутки были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,003$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона). В ходе анализа показателя на этапе выраженности воспаления на 5-е сутки были установлены статистически значимые различия ( $p=0,003$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона). В ходе анализа показателя на этапе выраженности воспаления на 10-е сутки нами были выявлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Анализ показал, что в группе IB были выявлены статистически значимые изменения ( $p<0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана). В ходе анализа в группе IIБ отмечались статистически значимые изменения ( $p<0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана). Динамика показателей воспаления в группе показана на рисунке 33 и демонстрирует более интенсивное стихание признаков воспаления в области раны в группах проведения профилактики с использованием ОТА и потока холодной плазмы.

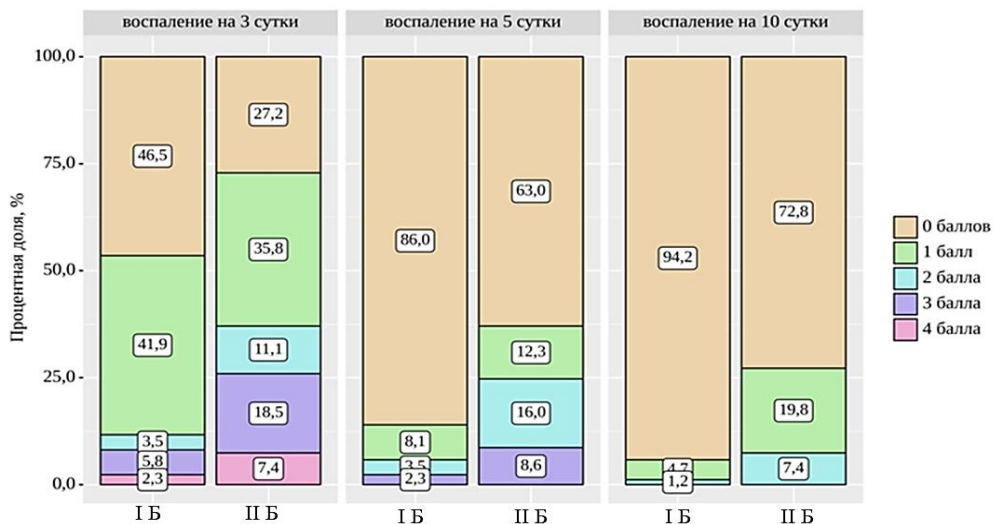


Рис. 33 – Анализ динамики выраженности воспаления в группах профилактики и контроля

Далее выполнена оценка эффективности предложенной схемы профилактики образования рубцов, которая производилась по следующим критериям, каждый из которых оценивался в динамике на 10, 30, 60, 90 и 180-е сутки:

- Выраженность зуда.
- Интенсивность болевого синдрома.
- Качество жизни.
- Степень эстетического дискомфорта.
- Ограничение подвижности.
- Чувство натяжения.

Анализ выраженности зуда производился на основании субъективных ощущений пациентов по следующим критериям:

0 баллов – отсутствие зуда;

1 балл – легкий зуд, не меняющий качество жизни;

2 балла – легкий зуд, усиливающийся в ночное время;

3 балла – постоянный зуд, купируется приемом противозудных препаратов;

4 балла – постоянный некупируемый зуд.

Таблица 39 – Анализ выраженности зуда

Период наблюдения	Выраженность зуда	Группа, n (%)		p
		ИБ	ПБ	
10-е сутки	0 баллов	0 (0%)	0 (0%)	0,136
	1 балл	69 (79,3%)	70 (86,4%)	
	2 балла	16 (18,4%)	7 (8,6%)	
	3 балла	2 (2,3%)	4 (4,9%)	
	4 балла	0 (0%)	0 (0%)	
30-е сутки	0 баллов	0 (0%)	0 (0%)	0,057
	1 балл	35 (40,2%)	20 (24,7%)	
	2 балла	49 (56,3%)	54 (66,7%)	
	3 балла	3 (3,4%)	7 (8,6%)	
	4 балла	0 (0%)	0 (0%)	

Статистический анализ выраженности зуда у пациентов обеих групп на 10-е и 30-е сутки после оперативного вмешательства значимых различий не показал (табл. 39).

При сравнении выраженности зуда нам не удалось выявить значимых различий ( $p=0,136$  и  $p=0,057$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Статистический анализ выраженности зуда на 60-е сутки после повреждения, являющегося признаком интенсивного роста рубцовой ткани, выявил следующее: отсутствие зуда (0 баллов) – в исследуемой группе определялось у 26 (29,90%) пациентов, а в группе контроля – только у 3 (3,70%); зуд, не меняющий качество жизни (1 балл) – у 59 (67,80%) и 50 (61,70%) пациентов соответственно; легкий зуд, усиливающийся в ночное время (2 балла), отмечен у 20 (24,70%) пациентов контрольной группы, в исследуемой – данной оценки не зарегистрировано; постоянный зуд, купируемый приемом противозудных препаратов (3 балла): исследуемая группа – 2 (2,30%) пациента, 8 (9,90%) пациентов группы контроля; постоянный некупируемый зуд (4 балла) – не отмечен в изучаемых группах.

При анализе выраженности зуда на 60-е сутки после повреждения в зависимости от применяемой методики профилактики были выявлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Далее проведен анализ выраженности зуда на 90-е и 180-е сутки после повреждения в зависимости от проводимой профилактики, при этом сохранялись закономерности, установленные при исследовании интенсивности зуда на 60-е сутки. Данные различия являлись статистически значимыми ( $p<0,001$  и  $p=0,002$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Таким образом, установлены и статистически подтверждены следующие закономерности: у пациентов исследуемой группы, которым проведена интраоперационная профилактика с применением физических и биологических методов стимуляции заживления с противорубцовой целью, зуд в области повре-

ждения кожных покровов возникал реже и был менее интенсивным, чем в контрольной группе, при этом стоит отметить, что максимальные различия регистрировались на 60-е и 90-е сутки, а к 180-м суткам выявлено их снижение, но тем не менее различия оставались статистически значимыми. Определенные в анализе закономерности подтверждены (табл. 40) при выполнении статистического корреляционного анализа (расчет  $\tau$  Кендалла).

Таблица 40 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи проведенной профилактики и степени выраженности зуда

Период наблюдения (сутки после травмы)	Характеристика корреляционной связи		
	$\tau$ Кендалла	Теснота связи по шкале Чеддока	p
10-е	-0,084	Нет связи	0,277
30-е	0,183	Слабая	0,018*
60-е	0,486	Умеренная	< 0,001*
90-е	0,561	Заметная	< 0,001*
180-е	0,266	Слабая	< 0,001*

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 41 – Анализ динамики выраженности зуда

Группа	Выраженность зуда	Сроки наблюдения										p
		10-е сутки		30-е сутки		60-е сутки		90-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ИБ	0 баллов	0	0,0	0	0,0	26	29,9	69	79,3	71	81,6	< 0,001**
	1 балл	69	79,3	35	40,2	59	67,8	18	20,7	16	18,4	
	2 балла	16	18,4	49	56,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	3 балла	2	2,3	3	3,4	2	2,3	0	0,0	0	0,0	
ШБ	0 баллов	0	0,0	0	0,0	3	3,7	20	24,7	47	58,0	< 0,001***
	1 балл	70	86,4	20	24,7	50	61,7	50	61,7	30	37,0	
	2 балла	7	8,6	54	66,7	20	24,7	11	13,6	4	4,9	
	3 балла	4	4,9	7	8,6	8	9,9	0	0,0	0	0,0	
p		0,136		0,057		< 0,001*		< 0,001*		0,002*		-

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\*  $p_{30 \text{ сут} - 10 \text{ сут}} = 0,019$ ;  $p_{60 \text{ е сут} - 10 \text{ сут}} < 0,001$ ;  $p_{90 \text{ е сут} - 10 \text{ сут}} < 0,001$ ;  $p_{180 \text{ е сут} - 10 \text{ сут}} < 0,001$ ;  $p_{10 \text{ е сут} - 30 \text{ сут}} = 0,019$ ;  $p_{60 \text{ е сут} - 30 \text{ сут}} = 0,025$ ;  $p_{90 \text{ е сут} - 30 \text{ сут}} < 0,001$ ;  $p_{180 \text{ е сут}_4 - 30 \text{ е сут}_2} < 0,001$ ;  $p_{10 \text{ е сут} - 60 \text{ е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30 \text{ е сут} - 60 \text{ е сут}} = 0,025$ ;  $p_{90 \text{ е сут} - 60 \text{ е сут}} = 0,012$ ;  $p_{180 \text{ е сут} - 60 \text{ е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10 \text{ е сут} - 90 \text{ е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30 \text{ е сут} - 90 \text{ е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60 \text{ е сут} - 90 \text{ е сут}} = 0,012$ ;  $p_{180 \text{ е сут} - 90 \text{ е сут}} = 0,027$ ;  $p_{10 \text{ е сут} - 180 \text{ е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30 \text{ е сут} - 180 \text{ е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60 \text{ е сут} - 180 \text{ е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90 \text{ е сут} - 180 \text{ е сут}} = 0,027$ .

\*\*\*  $p_{90 \text{ е сут} - 10 \text{ е сут}} = 0,013$ ;  $p_{180 \text{ е сут} - 10 \text{ е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180 \text{ е сут} - 30 \text{ е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180 \text{ е сут} - 60 \text{ е сут}} = 0,003$ ;  $p_{10 \text{ е сут} - 90 \text{ е сут}} = 0,013$ ;  $p_{180 \text{ е сут} - 90 \text{ е сут}} = 0,022$ ;  $p_{10 \text{ е сут} - 180 \text{ е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30 \text{ е сут} - 180 \text{ е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60 \text{ е сут} - 180 \text{ е сут}} = 0,003$ ;  $p_{90 \text{ е сут} - 180 \text{ е сут}} = 0,022$ .

Статистическая значимость установленных закономерностей подтверждена анализом динамики зуда в области повреждения (табл. 41).

Проведенный анализ показал (рис. 34), что как в исследуемой группе, так и в контрольной были выявлены статистически значимые изменения ( $p < 0,001$  в обеих группах) (используемый метод: критерий Фридмана).

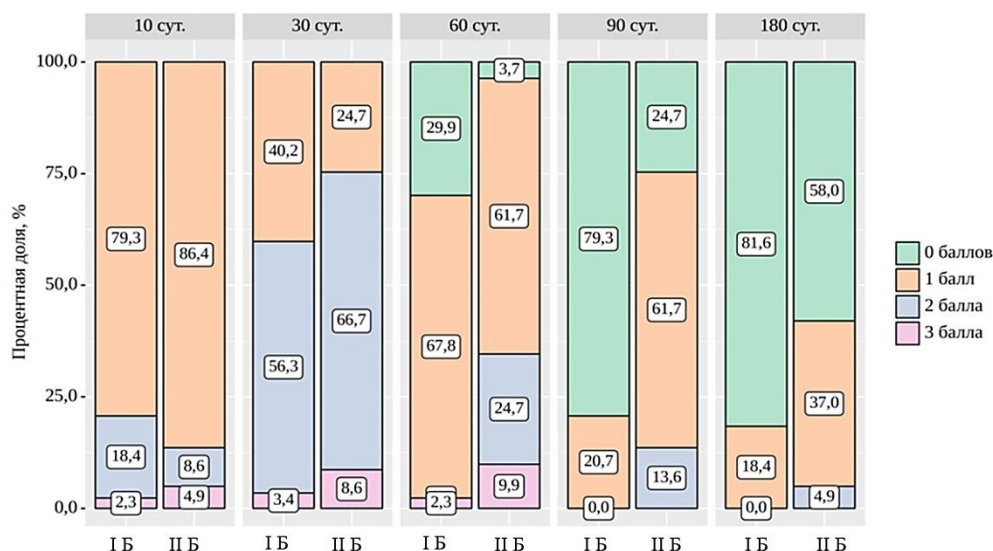


Рис. 34 – Анализ динамики выраженности зуда в зависимости от группы

Следующим изучаемым критерием была оценка выраженности болевого синдрома после травмы, которая оценивалась субъективно по следующим критериям:

0 баллов – отсутствие боли, жалоб не предъявляет;

1 балл – незначительная болезненность в ране, не меняющая режим и распорядок дня;

2 балла – умеренная болезненность в области раны, усиливающаяся в ночное время, приводящая к беспокойству;

3 балла – постоянная боль в ране, купируемая приемом НПВП;

4 балла – постоянная боль, купируемая только сильнодействующими и наркотическими анальгетиками.

При анализе интенсивности болевого синдрома на 10-е сутки и на 30-е сутки в зависимости от проводимого профилактического лечения нам не удалось установить статистически значимых различий в результатах ( $p = 0,192$  и  $0,529$  соответственно) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

При сравнении выраженности болевого синдрома на 60, 90 и 180-е сутки после повреждения в зависимости от группы были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$  и  $p < 0,001$  соответственно) в зависимости от профилактики образования рубца (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Проведенный статистический анализ показал, что на фоне интраоперационной профилактики и послеоперационного противорубцового воздействия холодным плазменным потоком у пациентов исследуемой группы была меньшая выраженность болевого синдрома, причем значимые различия регистрировались на 60-е сутки и сохранялись до конца наблюдения.

Описанные выше статистические различия были подтверждены при выполнении корреляционного анализа (расчет  $\tau$  Кендалла): на 10-е сутки и 30-е сутки после оперативного вмешательства корреляционный анализ не установил достоверных различий между изучаемыми группами (значения  $\tau$  Кендалла соответственно  $0,09$  и  $0,054$ ). При проведении анализа на 60-е сутки установлена прямая слабая корреляционная связь ( $\tau = 0,17$ ,  $p < 0,05$ ) между интенсивностью болевого синдрома в изучаемых группах (у пациентов контрольной группы оценка болевого синдрома была выше). На 90-е сутки наблюдения сохранялись закономерности, установленные на 60-е сутки, отмечена прямая слабая корреляционная связь ( $\tau = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ). Максимальных значений коэффициент корреляции Кендалла ( $\tau = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ) достигал на 180-е сутки наблюдения.

Анализ динамики интенсивности болевого синдрома в зависимости от проводимой профилактики, направленной на предотвращение образования рубца, представлен в таблице 42.

Таблица 42 – Анализ динамики показателя  
«Выраженность болевого синдрома»

Группа	Выраженность показателя	Этапы наблюдения										p
		10-е сутки		30-е сутки		60-е сутки		90-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ИБ	0 баллов	0	0,0	3	3,4	28	32,2	76	87,4	85	97,7	<0,001**
	1 балл	28	32,2	28	32,2	59	67,8	11	12,6	2	2,3	
	2 балла	50	57,5	56	64,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	3 балла	9	10,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	4 балла	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
ИБ	0 баллов	2	2,5	4	4,9	24	29,6	55	67,9	56	69,1	<0,001***
	1 балл	18	22,2	20	24,7	39	48,1	26	32,1	25	30,9	
	2 балла	48	59,3	57	70,4	18	22,2	0	0,0	0	0,0	
	3 балла	13	16,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	4 балла	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
p		0,192		0,529		< 0,001*		0,002*		< 0,001*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\*  $p_{60\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ .

\*\*\*  $p_{60\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ .

В процессе анализа (рис. 35) в исследуемой и контрольной группах отмечались статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана).

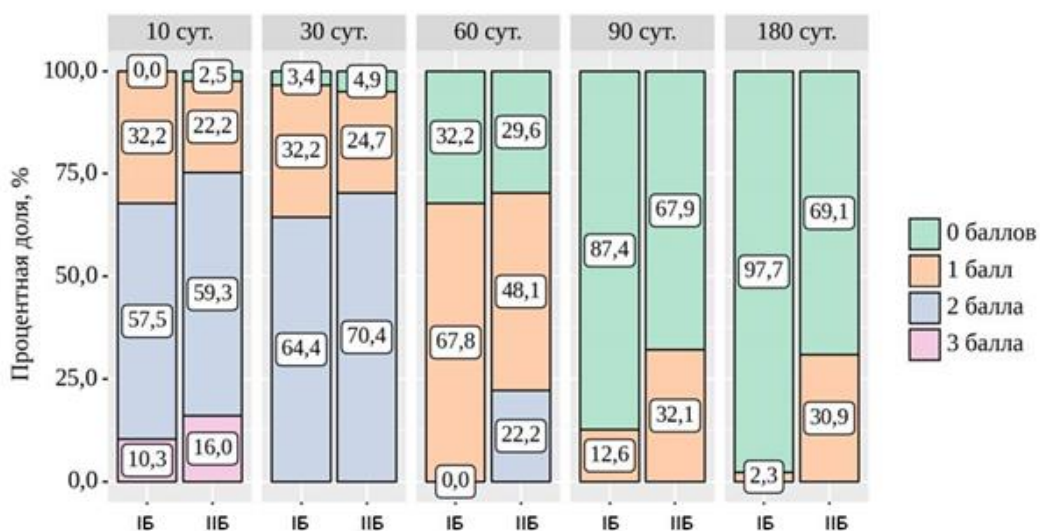


Рис. 35 – Анализ динамики выраженности болевого синдрома

На следующем этапе статистического анализа была дана характеристика динамики чувства натяжения кожи в области раны в группах профилактики и контроля на 10, 30, 60, 90 и 180-е сутки после травмы по следующим критериям:

0 баллов – отсутствие чувства натяжения кожи в области раны;

1 балл – слабое чувство натяжения при работе конечности или участка тела;

2 балла – умеренное чувство натяжения, наблюдается и в покое, и при физической активности;

3 балла – чувство натяжения постоянное, беспокоящее пациента;

4 балла – боязнь совершать характерные движения из-за постоянного выраженного чувства натяжения кожи.

Проведенный анализ чувства натяжения на 10-е и 30-е сутки после хирургического лечения в зависимости от группы показал, что отсутствие чувства натяжения кожи в области раны (0 баллов) отмечено у 22 (25,60%) пациентов исследуемой группы и 26 (32,10%) пациентов контрольной группы на 10-е сутки и у 16 (18,60%) и 14 (17,30%) пациентов на 30-е сутки соответственно; слабое чувство натяжения при работе конечности или участка тела (1 балл) – у 54 (62,80%) и 52 (64,20%) пациентов на 10-е сутки; 50 (58,10%) и 43 (53,10%) пациентов – на 30-е сутки; умеренное чувство натяжения наблюдается и в покое, и при физической активности (2 балла) у 10 (11,60%) пациентов исследуемой группы и у 3 (3,70%) – группы контроля на 10-е сутки, в то время как на 30-е сутки – у 20 (23,30%) и 24 (29,60%) пациентов.

Представленные результаты явились статистически незначимыми ( $p=0,136$  на 10-е сутки и  $p=0,646$  на 30-е сутки) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Согласно полученным данным при оценке чувства натяжения на 60-е сутки после хирургического лечения были выявлены статистически значимые различия в группах наблюдения ( $p=0,025$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Анализ чувства натяжения на 90-е сутки после травмы в группах не установил статистически значимых различий ( $p=0,080$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Согласно полученным данным при оценке чувства натяжения на 180-е сутки после оперативного вмешательства в зависимости от проводимой профилактики развития патологического рубца были установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) между группами (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Вероятность благоприятного исхода в исследуемой группе была выше в 10,830 раза при сравнении с контрольной группой, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 3,594–32,638).

Проведенный статистический анализ позволил установить, что у пациентов исследуемой группы чувство натяжения в области раны на фоне профилактики было менее выражено по сравнению с контрольной группой пациентов, причем статистически значимые различия регистрировались к 60-м суткам наблюдения.

Вышеизложенные закономерности подтверждены при выполнении корреляционного анализа с расчетом коэффициента Кендалла (табл. 43).

Таблица 43 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи чувства натяжения в группах профилактики и контроля

Период наблюдения	Характеристика корреляционной связи		
	$\tau$ Кендалла	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
10 сутки	-0,115542	Слабая	0,126
30 сутки	0,057152	Нет связи	0,442
60 сутки	0,043848	Нет связи	0,561
90 сутки	0,153388	Слабая	0,047*
180 сутки	0,379895	Умеренная	< 0,001*

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Таким образом, установлена статистически значимая прямая корреляционная связь, достигающая максимальной силы на 180-е сутки наблюдения и свидетельствующая о более высокой оценке наличия чувства натяжения у пациентов контрольной группы.

Также был проведен анализ динамики чувства натяжения в области раны в зависимости от проведенного оперативного лечения, результаты которого представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Анализ динамики показателя «Чувство натяжения»

Группа	Выраженность показателя	Сроки наблюдения										p
		10-е сутки		30-е сутки		60-е сутки		90-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ИБ	0 баллов	22	25,6	16	18,6	43	50,0	61	70,9	82	95,3	<0,001**
	1 балл	54	62,8	50	58,1	40	46,5	25	29,1	4	4,7	
	2 балла	10	11,6	20	23,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	3 балла	0	0,0	0	0,0	3	3,5	0	0,0	0	0,0	
ПБ	0 баллов	26	32,1	14	17,3	40	49,4	46	56,8	53	65,4	<0,001***
	1 балл	52	64,2	43	53,1	31	38,3	33	40,7	28	34,6	
	2 балла	3	3,7	24	29,6	8	9,9	2	2,5	0	0,0	
	3 балла	0	0,0	0	0,0	2	2,5	0	0,0	0	0,0	
p		0,136		0,646		0,025*		0,080		< 0,001*		–

Примечание: \* - различия в показателях статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\*  $p_{60\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} = 0,020$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут}_3 - 180\text{-е сут}_3} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} = 0,020$ .

\*\*\*  $p_{60\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} = 0,004$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} = 0,004$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} = 0,017$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} = 0,017$ .

Анализ показал (рис. 36), что в исследуемой и контрольной группах нами были выявлены статистически значимые изменения ( $p < 0,001$  в обеих группах), свидетельствующие о положительной динамике заживления (используемый метод: критерий Фридмана).

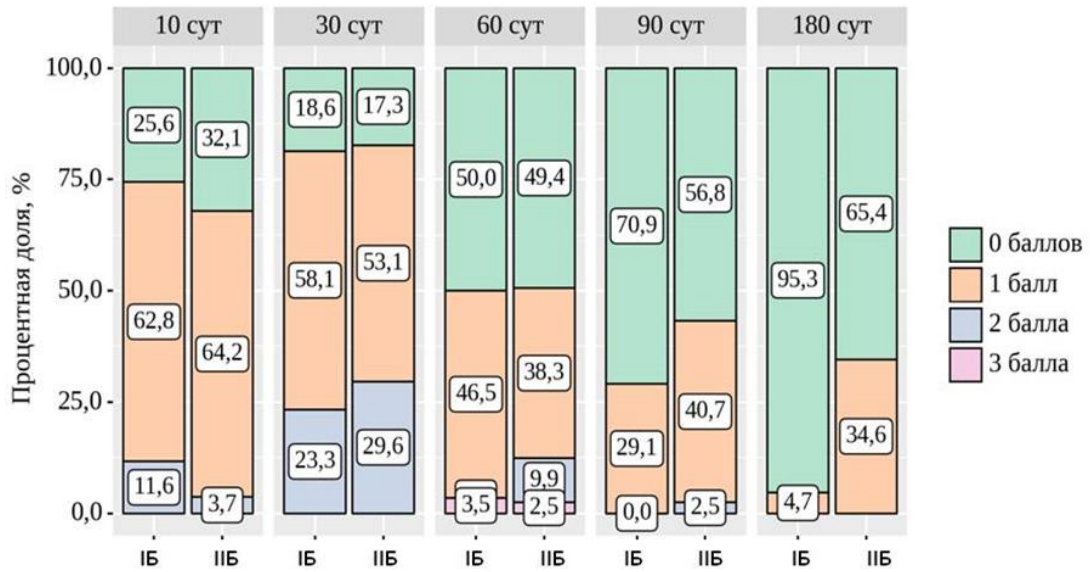


Рис. 36 – Анализ чувства натяжения в динамике

Далее выполнена оценка ограничения подвижности в месте расположения повреждения кожных покровов по следующим критериям:

0 баллов – нет ограничения подвижности;

1 балл – ограничение подвижности в суставе или на участке тела незначительное, практически не чувствуется;

2 балла – есть чувство скованности при движении, ограничение в подвижности сустава есть, но привычную подвижность ограничивает умеренно, пациент может самостоятельно двигаться, одеваться, обслуживать себя и совершать все привычные действия;

3 балла – значительное ограничение в совершении привычных действий;

4 балла – резкое ограничение подвижности в суставе или на участке тела за счет рубцов, невозможность совершать полноценно привычные действия.

Статистический анализ ограничения подвижности через 10 суток и 30 суток после повреждения в зависимости от проводимой профилактики не выявил статистически значимых различий ( $p=0,054$  и  $p=0,474$  соответственно) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Начиная с 60-х суток после травмы и до окончания периода наблюдения регистрировались статистически значимые различия между изучаемыми группами: на 60-е сутки отсутствие ограничения подвижности в исследуемой группе (0 баллов) регистрировалось у 58 (66,70%), а в контрольной – у 34 (42,00%) пациентов, на 90-е сутки – у 62 (71,30%) и 34 (42,00%) пациентов, а на 180-е сутки – у 67 (77,00%) и 34 (42,00%) пациентов соответственно. Незначительное, практически неощущаемое ограничение подвижности в суставе или на участке тела (1 балл) у пациентов исследуемой группы на 60-е сутки отмечено у 15 (66,70%), а у пациентов контрольной группы – 24 (29,60%). На 90-е сутки установлено, что оценку в 1 балл имели 22 (25,30%) и 8 (34,60%) соответственно, а на 180-е сутки – 1 (1,10%) и 9 (11,10%) пациентов. Оценка в два балла на 60-е сутки отмечена у 14 (16,10%) пациентов исследуемой группы и у 19 (23,50%) – контрольной, на 90-е сутки данный показатель составил 3 (3,40%) и 19 (23,50%), а на 180-е – 3 (3,40%) и 19 (23,50%) пациентов. Значительное ограничение в совершении привычных действий (3 балла) зарегистрировано только у 4 (4,90%) пациентов контрольной группы на 60-е сутки после повреждения тканей.

При сопоставлении ограничения подвижности на 60, 90 и 180-е сутки после травмы в зависимости от групп профилактики и контроля нами были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,005$ ,  $p<0,001$  и  $p<0,001$  соответственно) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Таким образом, проведенный анализ позволил установить статистически значимые отличия в оценке ограничения подвижности в области раны в двух группах пациентов. В исследуемой группе вероятность возникновения выраженного ограничения подвижности была ниже, чем в группе контроля.

Вышеизложенные закономерности были подтверждены при проведении корреляционного анализа (расчет  $\tau$  Кендалла): на 10-е сутки установлена слабая прямая корреляционная связь (значение  $\tau$  Кендалла 0,14;  $p=0,049$ ) между оценкой по предложенной шкале в зависимости от группы. На 30-е сутки после повреждения корреляционный анализ не установил достоверных различий

между изучаемыми группами (значение  $\tau$  Кендалла 0,05;  $p=0,442$ ). При проведении анализа на 60-е сутки установлена прямая слабая корреляционная связь ( $\tau = 0,23$ ,  $p=0,046$ ) между интенсивностью болевого синдрома в изучаемых группах. На 90-е сутки наблюдения сохранялись закономерности, установленные на 60-е сутки, отмечена прямая умеренная корреляционная связь ( $\tau = 0,31$ ,  $p=0,047$ ). Максимальных значений коэффициент корреляции Кендалла ( $\tau = 0,36$ ,  $p<0,001$ ) достигал на 180-е сутки наблюдения.

Анализ ограничения подвижности в динамике в группах интраоперационной профилактики и контроля представлен в таблице 45.

Таблица 45 – Анализ ограничения подвижности в динамике  
в зависимости от группы

Группа	Выраженность показателя	Сроки наблюдения										p
		10-е сутки		30-е сутки		60-е сутки		90-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ББ	0 баллов	0	0,0	21	24,1	58	66,7	62	71,3	67	77,0	< 0,001**
	1 балл	79	90,8	45	51,7	15	17,2	22	25,3	19	21,8	
	2 балла	8	9,2	19	21,8	14	16,1	3	3,4	1	1,1	
	3 балла	0	0,0	2	2,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
ПБ	0 баллов	1	1,2	19	23,5	34	42,0	34	42,0	34	42,0	< 0,001***
	1 балл	63	77,8	38	46,9	24	29,6	28	34,6	38	46,9	
	2 балла	17	21,0	18	22,2	19	23,5	19	23,5	9	11,1	
	3 балла	0	0,0	6	7,4	4	4,9	0	0,0	0	0,0	
p		0,054		0,474		0,005*		< 0,001*		< 0,001*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

\*\*  $p_{30\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} = 0,017$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} = 0,002$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} = 0,017$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} = 0,002$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} = 0,008$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} = 0,008$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} = 0,012$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} = 0,012$ .

\*\*\*  $p_{30\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} = 0,004$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} = 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} = 0,004$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{3\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} = 0,001$ .

В ходе анализа в исследуемой группе нами были установлены статистически значимые изменения ( $p<0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана). Проведенный анализ также показал, что в контрольной группе были

также выявлены статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана) (рис. 37).

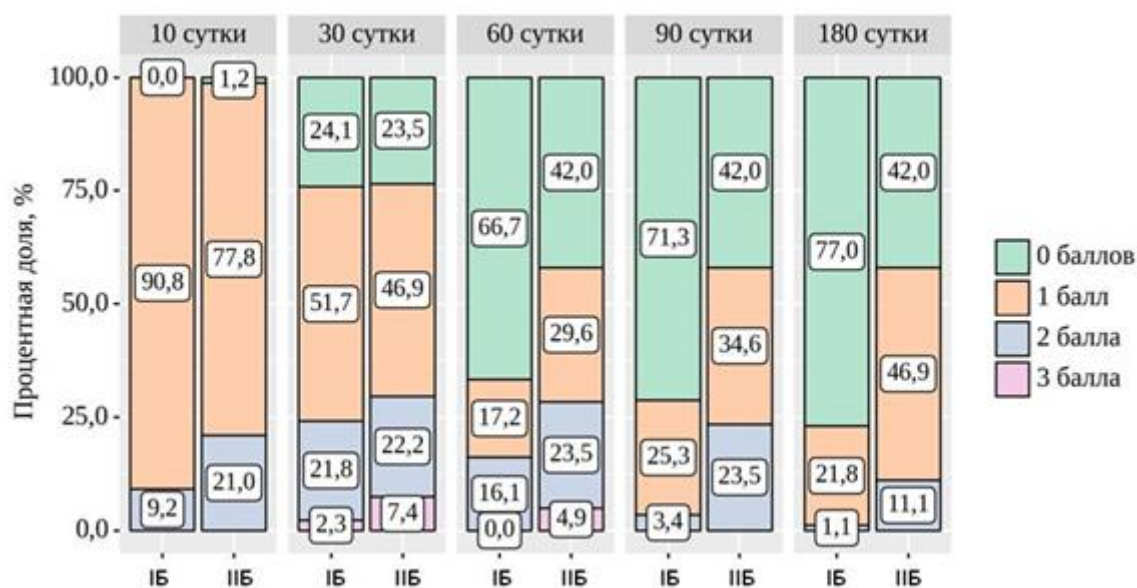


Рис. 37 – Анализ динамики ограничения подвижности

Оценка эстетического дискомфорта проводилась по самоощущениям пациента согласно следующим критериям:

0 баллов – пациент не обращает внимания на рану, она его не беспокоит эстетически;

1 балл – постоянно помнит о ране, но не слишком стесняется ее;

2 балла – старается все время прятать рану под одеждой;

3 балла – окружающие обращают на рану внимание, и это сильно беспокоит пациента, вызывает развитие комплексов и психологического дискомфорта;

4 балла – не может смириться с наличием раны на теле, постоянно о ней думает, прячет под одеждой, считает, что все ее видят, что людям неприятно на него смотреть из-за раны, и это сильно беспокоит, приводит к стрессу.

Был выполнен анализ эстетического дискомфорта на 10, 30, 60, 90 и 180-е сутки после повреждения в зависимости от групп применения или неприменения целенаправленной профилактики образования патологических рубцов у

пациентов с хирургическими патологиями, повреждениями и ожогами во всех рассматриваемых возрастных группах.

Анализ изменений показателя выраженности эстетического дискомфорта в группах пациентов в динамике, оцениваемого в приложении «Дневник рубца» и программе «Диспансерная карта раны-рубцы», представлен в таблице 46.

Таблица 46 – Анализ степени эстетического дискомфорта в динамике

Группа	Выраженность показателя	Этапы наблюдения										p
		10-е сутки		30-е сутки		60-е сутки		90-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ИБ	0 баллов	10	11,5	24	27,6	33	37,9	37	42,5	48	55,2	< 0,001**
	1 балл	28	32,2	29	33,3	27	31,0	37	42,5	33	37,9	
	2 балла	39	44,8	23	26,4	18	20,7	9	10,3	4	4,6	
	3 балла	10	11,5	7	8,0	7	8,0	4	4,6	2	2,3	
	4 балла	0	0,0	4	4,6	2	2,3	0	0,0	0	0,0	
ПБ	0 баллов	7	8,6	18	22,2	18	22,2	18	22,2	28	34,6	< 0,001***
	1 балл	24	29,6	19	23,5	23	28,4	30	37,0	26	32,1	
	2 балла	40	49,4	35	43,2	33	40,7	19	23,5	19	23,5	
	3 балла	8	9,9	4	4,9	1	1,2	14	17,3	8	9,9	
	4 балла	2	2,5	5	6,2	6	7,4	0	0,0	0	0,0	
p		0,581		0,189		0,004*		0,001*		< 0,001*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\*  $p_{30\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} = 0,019$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} = 0,019$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} = 0,025$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 30\text{-е сут}_2} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} = 0,025$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} = 0,012$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 9\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 9\text{-е сут}} = 0,012$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 9\text{-е сут}} = 0,027$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} = 0,027$ .

\*\*\*  $p_{90\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} = 0,013$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} = 0,003$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} = 0,013$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} = 0,022$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} = 0,003$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} = 0,022$ .

В соответствии с представленной таблицей степень эстетического дискомфорта через 10 и 30 суток после повреждения статистически значимо не отличалась у пациентов обеих групп ( $p=0,581$  и  $p=0,189$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

В процессе сравнения степени эстетического дискомфорта на 60-е сутки после оперативных вмешательств в зависимости от применяемой схемы про-

филактики были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,004$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона). В ходе сравнения изучаемого показателя на 90-е и 180-е сутки нами также были установлены статистически значимые различия ( $p=0,001$  и  $p<0,001$  соответственно) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Резюмируя вышеизложенное, установлено, что, начиная с 60-х суток и до окончания периода наблюдения (180-е сутки), регистрируются статистически значимые отличия, свидетельствующие о лучшем исходе лечения в группе исследования в сравнении с группой контроля.

Представленные различия подтверждены при проведении корреляционного анализа (расчет коэффициента Кендалла): спустя 10 и 30 суток после повреждения корреляционный анализ не установил достоверных различий между изучаемыми группами (значения  $\tau$  Кендалла соответственно 0,06;  $p=0,459$  и 0,11;  $p=0,161$ ). При проведении анализа на 60-е сутки установлена прямая слабая корреляционная связь ( $\tau = 0,18$ ,  $p=0,017$ ) между степенью эстетического дискомфорта в изучаемых группах. На 90-е и 180-е сутки наблюдения сохранялись закономерности, установленные на 60-е сутки, отмечена прямая умеренная корреляционная связь ( $\tau = 0,30$ ,  $p=0,001$  и  $\tau = 0,29$ ,  $p=0,001$  соответственно).

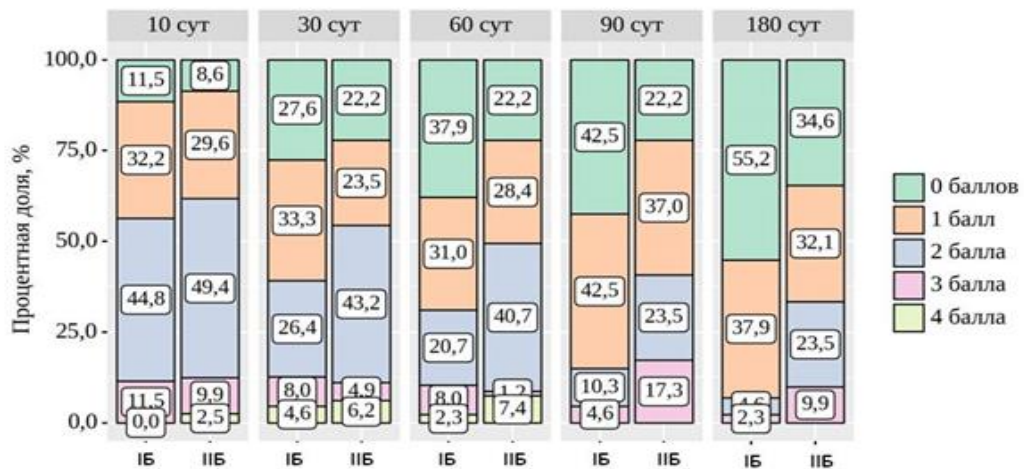


Рис. 38 – Динамика выраженности показателя «Эстетический дискомфорт»

В процессе анализа (рис. 38) в обеих группах были выявлены статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана).

Следующим изученным критерием явилось качество жизни пациентов, а именно – как наличие раны влияет на социальную и физическую активность пациентов:

0 – никак не влияет, с появлением раны на теле в жизни ничего не поменялось;

1 – старается меньше привлекать к себе внимание, меньше общается на работе, физическая активность сильно не страдает;

2 – старается не появляться в больших компаниях, не спрятав рану под одеждой, ведет более закрытый образ жизни;

3 – отказ от занятий спортом, смена работы на более легкую из-за ран, дискомфорт в обслуживании самого себя в повседневной жизни;

4 – значительное ограничение физической активности, смена работы, значительное ограничение общения из-за постоянного стресса, отказ от личной жизни.

При сопоставлении качества жизни на 10, 30 и 60-е сутки после травмы в группах пациентов после проведенных оперативных вмешательств не удалось выявить статистически значимых различий ( $p = 0,064$ ,  $p = 0,053$  и  $p = 0,172$  соответственно) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Анализ качества жизни на 90-е и 180-е сутки после травмы позволил установить, что наличие следа от оперативного вмешательства на теле никак не влияет на качество жизни на 90-е сутки у 5 (5,70%) пациентов группы ИБ. На 180-е сутки у 62 (71,30%) и 33 (40,70%) пациентов соответственно была определена максимальная оценка качества жизни. Оценка качества жизни в 1 балл определялась на 90-е сутки у 82 (94,30%) пациентов группы ИБ, а в группе ПБ – у 79 (97,50%) пациентов, в то время как данный показатель в изучаемых группах на 180-е сутки составил 23 (26,40%) и 30 (37,00%) пациентов соответ-

ственно. Оценка в 2 балла определена на 90-е сутки только у 2 пациентов контрольной группы, в то время как на 180-е сутки у 2 (2,30%) пациентов исследуемой группы и 16 (19,80%) – в контрольной. Следует отметить, что на 180-е сутки отмечена оценка качества жизни в 3 балла у 2 (2,50%) пациентов контрольной группы ПБ и ни у одного пациента группы ИБ.

Согласно полученным данным при сопоставлении качества жизни на 90-е и 180-е сутки после травмы в зависимости от проводимой профилактики образования рубца нами были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,033$  и  $p<0,001$ ) между группами (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Таким образом, выполненный статистический анализ показал, что качество жизни исследуемой группы было статистически значимо лучше, чем у пациентов группы контроля.

Вышеизложенные закономерности подтверждены выполненным с расчетом коэффициента Кендалла корреляционным анализом (табл. 47).

Таблица 47 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи качества жизни в группах исследования и контроля

Сроки оценки показателя	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
10 сутки	0,081	Нет связи	0,297
30 сутки	0,045	Нет связи	0,565
60 сутки	0,150	Слабая	0,052
90 сутки	0,202	Слабая	0,009*
180 сутки	0,347	Умеренная	< 0,001*

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Далее проведен статистический анализ динамики качества жизни на фоне проводимой профилактики образования рубца после оперативного лечения в основных временных точках наблюдения пациентов после выполненных оперативных вмешательств, результаты которого представлены в таблице 48.

Таблица 48 – Анализ динамики показателя «Качество жизни»  
в зависимости от группы

Группа	Выражен- ность пока- зателя	Сроки наблюдения										p
		10-е сутки		30-е сутки		60-е сутки		90-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ИБ	0 баллов	28	32,2	18	20,7	39	44,8	5	5,7	62	71,3	< 0,001 **
	1 балл	34	39,1	41	47,1	32	36,8	82	94,3	23	26,4	
	2 балла	20	23,0	19	21,8	14	16,1	0	0,0	2	2,3	
	3 балла	5	5,7	9	10,3	2	2,3	0	0,0	0	0,0	
ПБ	0 баллов	14	17,3	10	12,3	24	29,6	0	0,0	33	40,7	< 0,001 ***
	1 балл	45	55,6	43	53,1	36	44,4	79	97,5	30	37,0	
	2 балла	20	24,7	26	32,1	20	24,7	2	2,5	16	19,8	
	3 балла	2	2,5	2	2,5	1	1,2	0	0,0	2	2,5	
p		0,064		0,053		0,172		0,033*		< 0,001*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\*  $p_{60\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} = 0,010$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  
 $p_{10\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} = 0,010$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} = 0,014$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} < 0,001$ ;  
 $p_{60\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} = 0,014$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  
 $p_{60\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ . \*\*\*  $p_{180\text{-е сут} - 10\text{-е сут}} = 0,002$ ;  $p_{60\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} = 0,002$ ;  
 $p_{90\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} = 0,043$ ;  $p_{180\text{-е сут} - 30\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{3\text{-е сут} - 60\text{-е сут}} = 0,002$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} = 0,043$ ;  
 $p_{180\text{-е сут} - 90\text{-е сут}} = 0,043$ ;  $p_{10\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} = 0,002$ ;  $p_{30\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} < 0,001$ ;  $p_{90\text{-е сут} - 180\text{-е сут}} = 0,043$ .

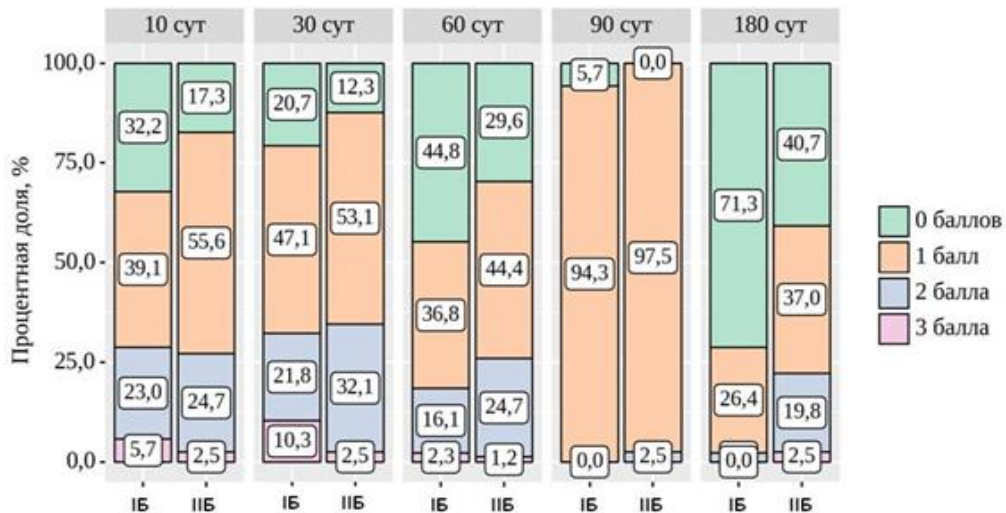


Рис. 39 – Динамика выраженности показателя «Качество жизни»  
в группе исследования и группе контроля

В процессе анализа (рис. 39) в обеих группах были выявлены статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана).

### Клинический пример

**Пациентка Е., 24 года.** Диагноз: Рваная рана бедра. Обратилась спустя 10 часов после травмы. Риск высокий. Включена в группу исследования ИБ2. Выполнялась хирургическая обработка раны, введение ОТА в края раны и обработка раневого ложа ОТА и потоком холодной плазмы. Оценка состояния раны произведена на следующий день спустя 20 часов от момента оперативного вмешательства (рис. 40).



Рис. 40 – Вид послеоперационной раны на первые сутки после оперативного вмешательства

При оценке состояния раны до 10-х суток с момента оперативного лечения использовались следующие показатели: наличие воспаления по линии швов, наличие признаков ишемии, состоятельность швов, скорость эпителизации. У пациентки наблюдается отсутствие признаков воспаления и ишемии, швы состоятельны, снятие швов на 7-е сутки, в стационарном лечении не нуждается, находится на амбулаторном наблюдении хирурга с заполнением «Диспансерной карты раны-рубца», самостоятельно ведет «Дневник рубца». По объективной и субъективной оценкам динамики отмечаются формирование нормотрофического рубца, быстрое прекращение жалоб на боль, зуд, дискомфорт и чувство натяжения в области развивающегося рубца (рис. 41).



Рис. 41 – Вид раны на 10-е сутки после оперативного вмешательства

Оценка динамики проведена по следующим показателям в программе для ПК «Диспансерная карта раны-рубца» и приложении для мобильных устройств «Дневник рубца»: размер рубца в высоту, размер рубца в ширину, боль, зуд, плотность, цвет, сосудистый рисунок (васкуляризация), чувство натяжения кожи в области рубца, ограничение подвижности в месте расположения рубца, трещины, раны, язвы в области рубца, эстетический дискомфорт, качество жизни. Сумма баллов, по субъективной оценке, по шкале «Дневник рубца»: на 10-е сутки после оперативного вмешательства – 16 баллов, на 30-е сутки после оперативного вмешательства – 6 баллов, на 180-е сутки – 2 балла (рис. 42).

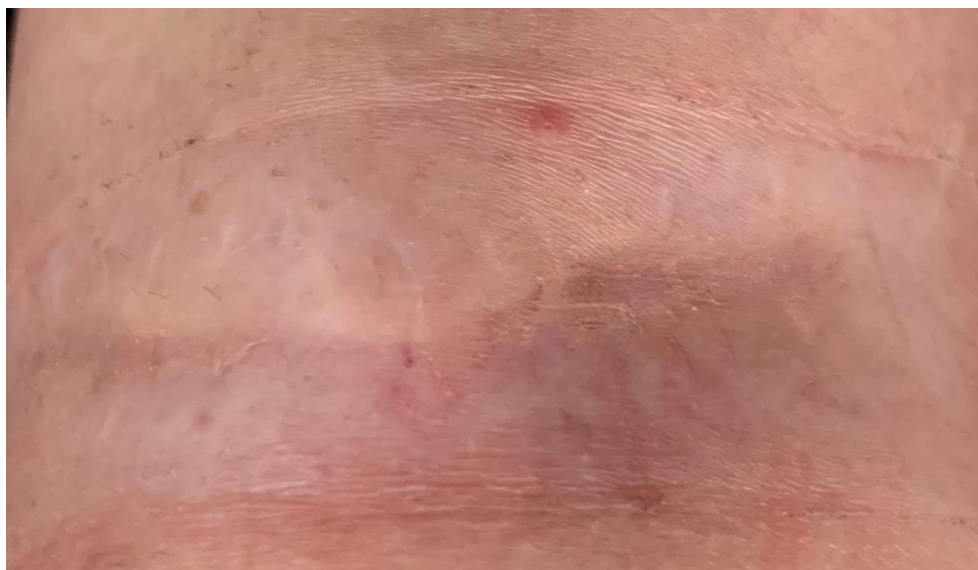


Рис. 42 – Вид формирующегося рубца на 180-е сутки после оперативного вмешательства

Динамика расценивается как положительная. Сформировался нормотрофический эстетичный рубец, не деформирующий окружающие ткани, не вызывающий физического и психологического дискомфорта, растяжимый, смещаемый, быстро созревающий. Пациентка находилась под наблюдением в течение 12 месяцев.

В качестве дополнительного метода исследования заживления и созревания рубцовой ткани в зоне оперативного вмешательства у пациентов с ожоговой травмой, повреждениями и хирургическими патологиями проводилось ультразвуковое исследование. При выполнении ультразвукового исследования во время наблюдения пациентов в послеоперационном периоде получены следующие усредненные данные, представленные в таблице 49.

Таблица 49 – Сравнение средних значений эпидермиса и дермы в нормотрофическом и в избыточном патологическом рубцах на начальной стадии развития

Сроки заживления	Формирующийся нормотрофический рубец		Формирующийся избыточный рубец	
	Эпидермис, мм	Дерма, мм	Эпидермис, мм	Дерма, мм
10-е сутки	0,21±0,013	1,23±0,22	0,24±0,013	2,02±0,22
15-е сутки	0,22±0,013	1,25±0,22	0,25±0,013	2,06±0,22
30-е сутки	0,23±0,013	1,26±0,22	0,25±0,013	2,07±0,22
45-е сутки	0,23±0,013	1,26±0,22	0,26±0,013	2,09±0,22
60-е сутки	0,23±0,013	1,26±0,22	0,26±0,013	2,09±0,22

Ультразвуковая картина физиологических и гипотрофических рубцов от здоровой интактной кожи значительных отличий не имела и характеризовалась четкой дифференцировкой всех слоев кожи. Отмечено, что структуры в ткани однородны, соединительнотканые волокна распределены равномерно [21].

При сравнении ультразвуковой картины в группах профилактики и контроля отмечено различие в строении формирующихся рубцов (рис. 43).

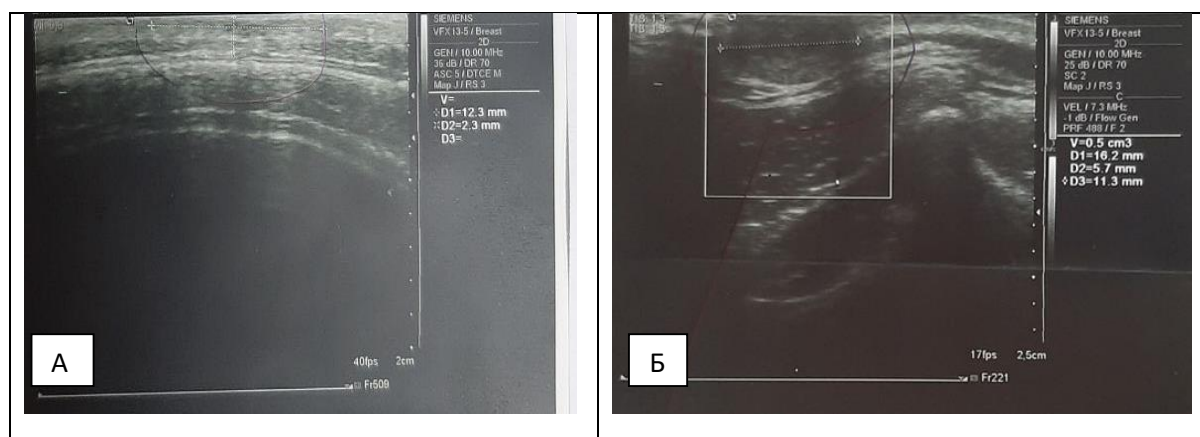


Рис. 43 – Ультразвуковая картина на 30-е сутки от момента оперативного вмешательства. А – группа IB – определяются локальное изменение кожи в области послеоперационных швов в виде умеренного ее утолщения и понижения плотности, повышение плотности ПЖК, рассеянные гипоэхогенные зоны выраженной капиллярной сети с явлениями стаза и расширения просвета не определяется; Б – группа IIБ – определяются внутрикожная гипоэхогенная структура овальной линзовидной формы с четкими ровными контурами, четко отграниченная от истонченной подкожно-жировой клетчатки, невыраженная диффузная неоднородность за счет более выраженного снижения линейной плотности в центральных отделах, один питающий сосуд с мелкими расширенными капиллярами

Патологические рубцы при исследовании выглядят как легко идентифицируемые гипоэхогенные области, четко различающиеся с нормальной кожей, что связывают с повышенным содержанием воды в рубцовой ткани из-за aberrантного метаболизма протеогликанов [230]. Кроме того, отмечен более активный рост избыточных рубцов начиная с 30-х суток после повреждения.

Проведенный сравнительный статистический анализ позволил установить существенные различия между изучаемыми группами по каждому из изучаемых параметров. Одними из наиболее значимых показателей, зависящих от проводимой профилактики во время и после оперативного вмешательства, определены сроки заживления раны и частота формирования патологического

рубца, что и отличало группу исследования в положительную сторону в сравнении с группой контроля. Предложенная схема профилактики, основанная на применении потока холодной плазмы и ОТА, показала лучшие результаты по каждому из изучаемых критериев, оцененных с использованием приложений «Дневник рубца» и «Диспансерная карта раны-рубцы».

Все пациенты из групп риска после проведенной профилактики при наличии признаков развития патологических избыточных рубцов далее включались в группу лечения.

## **ГЛАВА 5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ РУБЦАМИ**

### **5.1. Факторы, определяющие сроки начала лечения патологических рубцов**

Сроки начала лечения, с учетом патофизиологии процесса формирования рубцовой ткани, должны быть максимально ранними, что определяется тем фактом, что рубец представляет собой соединительнотканый комплекс, образующийся при репаративных процессах в ране, и в процессе созревания становится стабильным и все более устойчивым к воздействиям.

Для обоснования сроков начала лечения формирующихся патологических рубцов мы опирались на две стандартные классификации стадий созревания рубцовой ткани.

Наиболее часто встречается следующая стадийность созревания рубцовой ткани [97]:

1 стадия – процесс воспаления и эпителизации, который начинается на 5–10-е сутки после повреждения тканей. В этот период между краями раны развивается молодая грануляционная ткань, стабильного или сформированного рубца еще нет. Нарушения физиологических процессов в эту стадию могут привести к развитию избыточного патологического или, наоборот, атрофического рубца [29, 216, 299, 307].

2 стадия – развитие молодого незрелого рубца. В среднем эта стадия длится с 10-го по 30-й день от момента повреждения тканей. В этот период ткань начинает пронизываться волокнами коллагена и эластина, изменяется плотность ткани, сохраняется повышенное кровоснабжение.

3 стадия – формирование созревающего рубца. Средняя продолжительность этой стадии от 1-го до 3-х месяцев, хотя возможно удлинение сроков при нарушении патогенетических процессов в ткани. В данный период происходит

редукция сосудов, вытяжение коллагеновых волокон вдоль линий наибольшего натяжения. Ткань рубца постепенно становится более плотной и светлой.

4 стадия – окончательной трансформации рубца. Продолжительность этой стадии в среднем 4–12 месяцев.

Другими авторами описываются 3 стадии формирования рубца [25, 68, 216, 218]:

1 – фибробластическая стадия (до 30-х суток с момента повреждения). В эту стадию происходит эпителизация раневого дефекта, в молодой рубцовой ткани располагается значительное количество капилляров, интенсивно идет пролиферация юных фибробластов, образуется большое количество межучасточного вещества и ретикулярных волокон;

2 – волокнистая стадия (30–40 суток). Превалировать начинают зрелые фибробласты, равномерно распределенные в зоне повреждения и активно синтезирующие коллаген;

3 – гиалиновая стадия, наиболее длительная, в которую происходит окончательное созревание рубца. Характеризуется гиалинозом коллагеновых волокон, снижением числа фибробластов и редукцией сосудов.

Завершенное созревание физиологического нормотрофического рубца проходит в среднем в 12 месяцев. При развитии патологического именно избыточного рубца стадия активного коллагенеза (волокнистая) сильно затягивается, что приводит к удлинению сроков окончательной стабилизации рубца.

При этом результатом физиологического фиброгенеза будет образование нормотрофического рубца, на месте которого в дальнейшем формируются слои кожи, не выступающие за пределы здоровой, не приводящие к нарушениям здоровых тканей. Созревание рубца происходит в основном за счет внеклеточного матрикса, содержащего белки, полисахариды и протеогликаны [77]. Наиболее важными структурами внеклеточного матрикса являются коллагены – нерастворимые в воде внеклеточные гликопротеины, производимые фибробластами и являющиеся фибриллярными белками [57]. Вследствие избыточной деятельности «раневого» фибробластов происходит формирование

излишне выраженного внеклеточного матрикса в рубцовой массе. В неповрежденной коже фибробласты принимают участие в восстановлении дермального слоя, обновляя коллаген, затем для замещения раневого дефекта тканей происходит хемотаксис миофибробластов, производящих элементы внеклеточного матрикса: коллаген, гликозаминогликаны, эластин и другие белки. В результате активной пролиферации фибробластов и формирования избыточного внеклеточного матрикса образуется патологический избыточный рубец [77]. Остается открытым вопрос морфофункциональных особенностей патологических форм рубцовой ткани. Однако, по результатам разных исследований, в течение последних 20 лет по-прежнему нет структурированных работ по алгоритму профилактики и лечения патологических рубцов на основе гистоморфологических особенностей.

Основываясь на фазах заживления и стадиях созревания рубцовой ткани, можно с уверенностью сказать, что именно раннее начало лечения в первые три фазы позволяет максимально эффективно воздействовать на формирующуюся соединительную ткань и корректировать процесс созревания в нужную сторону.

По мере созревания рубцовой ткани влияние лекарственных средств и физических методов воздействия ослабевает и не приводит к качественному эффекту [96, 173, 183, 211, 218, 233].

Учитывался комплекс факторов, основанных на субъективных и объективных данных, получаемых при осмотре и опросе пациента, ведении им личной карточки в приложении для мобильных устройств «Дневник рубца» (начало заполнения – с момента выписки из стационара), данных ультразвуковой диагностики и дерматоскопии.

Субъективно основными жалобами пациента являлись: выраженный зуд и дискомфорт, сохраняющаяся болезненность в области заживающей раны (не соответствующие срокам заживления в норме), уплотнение в области формирующегося рубца, чувство стяжения кожи и ограничение подвижности кожи

при движениях участком тела, на котором располагается формирующийся рубец.

При объективном осмотре критериями наличия формирующихся патологических рубцов и необходимости начала лечения следует отметить в первую очередь сохраняющиеся на фоне заживления признаки воспаления, отек, выраженную сосудистую сетку в зоне заживления, гиперемию и повышенную чувствительность или болезненность при пальпации, уплотнение и инфильтрацию кожи.

Ультразвуковое исследование выполнялось 78 пациентам после травм и операций в динамике, начиная с 10-х суток от момента повреждения и с повтором процедуры через 10–14 суток. Средние значения эпидермиса и дермы в различных анатомических областях в норме и на начальной стадии развития патологического рубца в сроки на 10–12-е и на 20–30-е сутки после повреждения (при полном заживлении раны) показаны в таблице 50.

Таблица 50 – Средние значения эпидермиса и дермы в динамике

Анатомическая область	Норма		10–12-е сутки после повреждения		20–30-е сутки после повреждения	
	Эпидермис, мм	Дерма, мм	Эпидермис, мм	Дерма, мм	Эпидермис, мм	Дерма, мм
Передняя брюшная стенка	0,21±0,009	1,54±0,09	0,23±0,009	2,04±0,09	0,24±0,009	2,07±0,09
Грудь	0,21±0,009	1,46±0,23	0,23±0,009	2,03±0,23	0,24±0,009	2,07±0,23
Верхние и нижние конечности	0,21±0,013	1,23±0,22	0,23±0,013	2,04±0,22	0,24±0,013	2,09±0,22
Спина	0,23±0,004	2,08±0,18	0,25±0,004	2,09±0,18	0,26±0,004	2,11±0,18

Индикатором толщины кожи в норме являлась в основном толщина дермы, в то время как эпидермис имел практически постоянную величину. При формировании патологического рубца отмечено утолщение эпидермиса и дермы.

Ультразвуковая картина формирующихся гипертрофических рубцов имела некоторые характерные признаки, становившиеся более выраженными по мере роста и созревания рубца соответственно срокам. Эпидермис в зоне формирующегося рубца был довольно гомогенным по своей гиперэхогенной структуре, так же как наблюдается и в норме, при этом толщина эпидермиса была больше (в среднем  $0,46 \pm 0,19$  мм). Зона роста и развития рубца определялась как расширенная и уплотненная, большая по ширине (от 1,96 до 4,17 мм), отмечался средний уровень эхогенности, рубец идентифицировался в виде гетерогенного с неравномерным распределением соединительнотканых волокон образования. В самой рубцовой массе можно было определить отдельные зоны пониженной эхогенности с довольно четкими ровными контурами.

Патологические рубцы при исследовании выглядят как легко идентифицируемые гипозоногенные области, четко различающиеся с нормальной кожей, что связывают с повышенным содержанием воды в рубцовой ткани из-за абerrантного метаболизма протеогликанов [230].

По данным дерматоскопии, основными критериями формирования патологического рубца и необходимости начала лечения можно считать наличие выраженной сосудистой сетки с признаками стаза и расширения сосудов и неструктурированное расположение волокон по всей ширине и длине места заживления с распространением за его пределы.

Наиболее важным критерием развития патологического рубца в зоне повреждения можно считать наличие стаза, расширения сосудов и повышенной плотности волоконных структур после завершения фазы воспаления, т.е. после 10-ти суток от момента повреждения. Визуально при дерматоскопии четко видна разница между формирующимся нормотрофическим и патологическим рубцом (рис. 44).

Отсутствие типового протокола исследования и оценочных шкал не позволяет на данный момент измерить математически данные, получаемые при дерматоскопии, так как все критерии носят субъективный характер, и оценка

частично зависит от врача, проводящего исследование. Оценка цвета формирующегося рубца проводилась по стандартной цветовой шкале в сравнении с цветом здоровой неповрежденной кожи на симметричном участке тела.

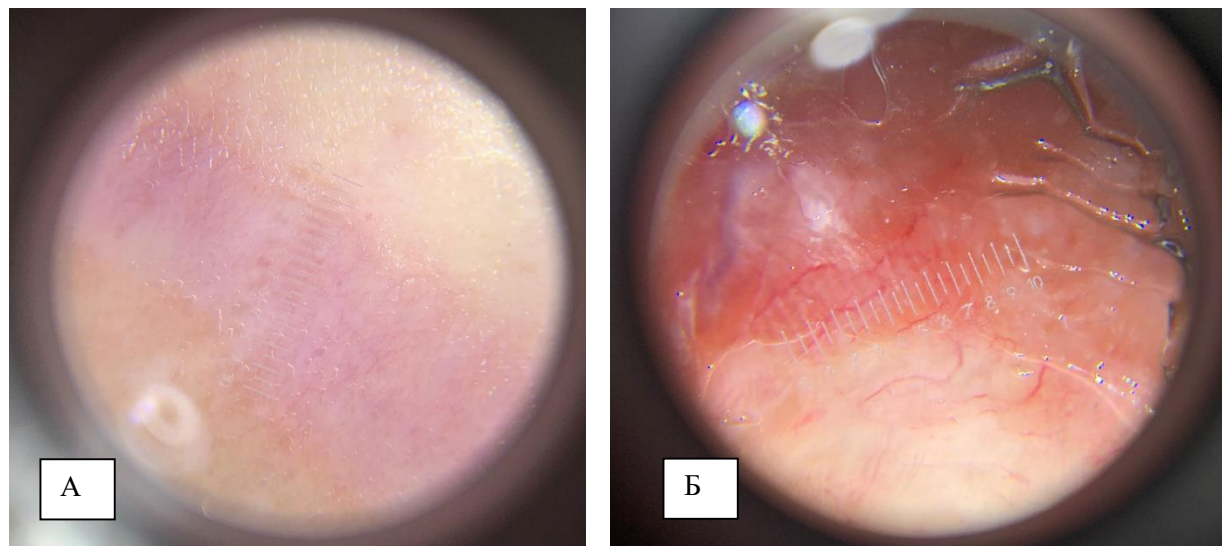


Рис. 44 – Дерматоскопия рубца: А – незрелый нормотрофический рубец;  
Б – незрелый патологический рубец

На основании суммы полученных данных принималось решение о необходимости проведения лечения рубцов. Длительность наблюдения до принятия решения не превышала двух недель. При наличии признаков роста патологического рубца, таких как уплотнение тканей в зоне оперативного вмешательства или травмы, выраженный сосудистый стаз и патологическая извитость сосудов, отек и чувствительность в зоне заживления, на УЗИ утолщение и изменение соотношения толщины слоев кожи, неравномерное расположение волокон, при дерматоскопии наличие выраженной сосудистой сетки с признаками стаза и расширения сосудов и неструктурированное расположение волокон по всей ширине и длине места заживления с распространением за его пределы, пациент включался в исследование.

## 5.2. Комплексная программа лечения патологических рубцов

В ходе исследования нами были проанализированы результаты лечения 123 пациентов с развивающимися рубцами после хирургического лечения, средний возраст которых составил 28 лет, минимальный возраст составил 12, а максимальный – 55 лет. В таблице 51 представлено распределение пациентов в зависимости от срока начала лечения, отсчитываемого от момента повреждения до назначения терапии.

Таблица 51 – Сроки от момента повреждения до начала консервативного лечения

Давность повреждения	Количество пациентов	
	n	%
2–4 недели	22	17,88
4–8 недель	75	60,97
9–12 недель	26	21,15
Всего пациентов	123 (лечение)	100

Все пациенты (123 человека) распределены в зависимости от анатомической области тела, на которой располагался развивающийся патологический избыточный рубец (табл. 52).

Таблица 52 – Распределение пациентов по локализации рубца

Локализация рубца	Количество пациентов	
	n	%
Передняя брюшная стенка	33	26,82
Верхние конечности	38	30,89
Грудь, спина	24	19,51
Нижние конечности	28	22,78
Всего	123	100

Проведен анализ этиологических факторов, послуживших причиной развития в зоне повреждения избыточного рубца (табл. 53).

Таблица 53 – Распределение пациентов по этиологии рубца

Этиологический фактор	Количество пациентов	
	n	%
Ожог кипятком и горячими жидкостями	21	17,07
Контактный ожог	11	8,94
Операция	33	26,82
Травма	29	23,59
Химический ожог	4	3,25
Электротравма	2	1,62
Эстетические или пластические операции	2	1,62
Ожог пламенем	21	17,09
Всего	123	100

В группу IB (исследования) включены 65 пациентов, пролеченных с использованием комплекса, включающего воздействия на формирующийся рубец потоком холодной плазмы, озонированным физиологическим раствором, электро- и ультрафонофорезом, мазью триамцинолона ацетонида 0,1%, ношением давящей эластической повязки, применением топического геля, содержащего алантоин, цепалин и гепарин, а также аппликациями на область рубца смесью растворов диметилсульфоксида и гиалуронидазы в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения 64 УЕ на одно разведение. 58 пациентов составили группу IB (контроля), им проводилось лечение патологических избыточных рубцов с применением силиконовых гелей, ношением давящих пластырей или эластической компрессии в виде повязок и одежды и комплексом противорубцовой физиотерапии 1 раз в 2,5 месяца (электрофорез с ферментными препаратами, ультрафонофорез с гормональными мазями, магнитотерапия, лазерное воздействие на область рубца).

Характеристика групп по возрасту и половой принадлежности представлена в таблице 54.

Таблица 54 – Характеристика групп

Группа	Количество пациентов, n (%)	Средний возраст, лет	Пол	
			Ж	М
IB	65 (53,4%)	29,6±12,5	36 (55,4%)	29 (44,6%)
IB	58 (46,6%)	29,3±11,9	28 (48,3%)	30 (51,7%)

Возрастные характеристики изучаемых групп пациентов, включенных в группу лечения и группу контроля, представлены в таблице 55.

Таблица 55 – Сравнительный анализ исследуемых групп в зависимости от возраста пациентов

Группа	Количество пациентов	Возраст		p, U-критерий Манна – Уитни
		Me	ИКР	
IB	65	27	19–38	0,996
IB	58	28	19–38	

Все пациенты в зависимости от возраста были распределены на 3 возрастных категории: первая – 12–18 лет, вторая – 19–35 лет, третья – 36–55 лет (табл. 56).

Таблица 56 – Распределение пациентов по возрастным категориям

Возрастная категория	Группы		p, хи-квадрат Пирсона
	IB	IB	
12–18 лет	15 (23,10%)	13 (22,40%)	0,912
19–35 лет	29 (44,60%)	28 (48,30%)	
36–55 лет	21 (32,30%)	17 (29,30%)	

В зависимости от пола пациенты распределились следующим образом: группу исследования составили 36 (55,4%) женщин и 29 (44,6%) мужчин, а группу контроля – 28 (48,3%) и 30 (51,7%) соответственно (табл. 57).

Таблица 57 – Анализ показателя «Пол» в зависимости от группы

Пол	Группа		р, Хи-квадрат Пирсона
	IV	IVB	
Женщины	36 (55,4%)	28 (48,3%)	0,431
Мужчины	29 (44,6%)	30 (51,7%)	

### 5.3. Оценка эффективности клинического применения комплексной программы лечения

Эффективность применения комплексного консервативного лечения в двух группах определялась по нескольким параметрам с использованием шкалы оценки рубцового процесса, параметров приложения для мобильных устройств «Дневник рубца» и диспансерной карты «Раны-рубцы», УЗИ в динамике.

Произведена сравнительная оценка эффективности лечения рубца по следующим критериям:

- размер в ширину (измеряется стандартной линейкой с градуировкой в сантиметрах и миллиметрах);
- размер в высоту (измеряется линейкой со стандартной градуировкой, начинающейся без пробелов с 0 см);
- цвет рубца (оценивается по цветовой шкале, приведенной в приложении для образца);
- пигментация (оценивается наличие темного пигмента в рубце, который может окрашивать рубец на всем протяжении или участками от рыжего до темно-коричневого цвета);
- сосудистый рисунок (васкуляризация). Оценка проводится на основании наличия видимой капиллярной дермальной сетки, пациент осматривает рубец и отмечает степень выраженности сосудистой сетки;
- плотность рубца (оценивается путем надавливания пальцами в нескольких точках на рубец, сдавливанием рубца с боков);

- зуд (оценивается по субъективным ощущениям);
- боль (оценивается субъективно);
- чувство натяжения кожи в области рубца;
- ограничение подвижности в месте расположения рубца;
- трещины, раны, язвы на рубце;
- эстетический дискомфорт, оценивается по самоощущениям пациента (отношение к рубцу с точки зрения его влияния на внешний вид и отношение к себе);
- качество жизни (как наличие рубца влияет на социальную и физическую активность).

Первым из анализируемых критериев являлся размер рубца в ширину. Оценка производилась по следующим критериям:

- 0 баллов – 0,1 см – рубец при самостоятельном осмотре пациентом, с его точки зрения, не выходит за пределы раны, тонкий, практически незаметный;
- 1 балл – до 0,3 см – тонкий, но видимый невооруженным глазом;
- 2 балла – 0,3–0,5 см – широкий, выходит за пределы раны;
- 3 балла – 0,5–1,0 см – значительно выходит по ширине за пределы зажившей послеоперационной раны, сильно заметный;
- 4 балла – более 1 см.

На основе полученных данных в группах проведен сравнительный анализ ширины рубца в динамике. При сопоставлении ширины рубца на 10-е сутки лечения в зависимости от применяемой схемы лечения нам не удалось выявить статистически значимых различий ( $p=0,909$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Далее выполнены оценка ширины рубца на 30-е сутки и статистический анализ его зависимости от схемы проводимого лечения. При проведении статистического анализа нам не удалось установить статистически значимых различий между группами ( $p=0,885$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Следующей контрольной точкой оценки ширины рубца являлся 60-й день лечения, при сопоставлении ширины рубца на 60-е сутки в зависимости от проводимого лечения (рис. 45) были установлены статистически значимые различия ( $p=0,006$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

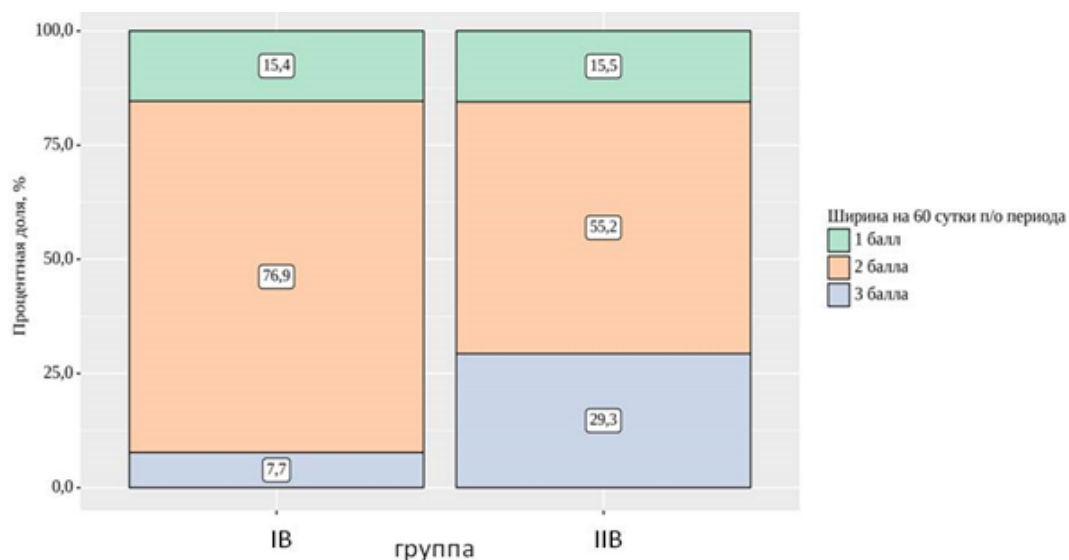


Рис. 45 – Показатель «Ширина рубца» на 60-е сутки

При анализе ширины рубца в зависимости от проводимого лечения на 90-е сутки лечения были выявлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Таким образом, меньшая ширина рубца регистрировалась статистически значимо чаще у пациентов исследуемой группы, чем группы контроля.

Далее нами был выполнен анализ динамики ширины рубца на 180-е сутки лечения в зависимости от проводимого в группах лечения. Исходя из полученных данных при сравнении показателя «Ширина п/о рубца на 180-е сутки» в зависимости от проводимого лечения, нами были установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

В заключение проведен анализ динамики изучаемого показателя в зависимости от схемы лечения, в таблице 58 представлены сравнительные данные динамики в двух наиболее значимых временных точках.

Таблица 58 – Анализ динамики показателя «Ширина рубца»  
в группах пациентов

Схема лечения	Выраженность показателя	Этапы наблюдения				p
		Ширина на 10-е сутки		Ширина на 180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	
IV (исследование)	0 баллов	22	33,8	0	0,0	< 0,001*
	1 балл	34	52,3	36	55,4	
	2 балла	5	7,7	29	44,6	
	3 балла	4	6,2	0	0,0	
	4 балла	0	0,0	0	0,0	
IIВ (контроль)	0 баллов	21	36,2	0	0,0	0,544
	1 балл	30	51,7	17	29,3	
	2 балла	5	8,6	32	55,2	
	3 балла	2	3,4	9	15,5	
	4 балла	0	0,0	0	0,0	
p		0,909		< 0,001*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Проведенный анализ показал, что в исследуемой группе отмечались статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Анализируя контрольную группу, нам не удалось выявить статистически значимых изменений ( $p = 0,544$ ) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Графические данные встречаемости и интенсивности показателя, отраженные в процентах количества пациентов от общего их числа в группе, в двух временных точках представлены на рисунке 46.

В процессе анализа динамики ширины рубца в зависимости от применяемого лечения установлены статистически значимые различия, свидетельству-

ющие о том, что применяемая схема характеризуется существенным уменьшением ширины рубца в динамике, причем данные различия отмечались уже на 60-е сутки лечения.

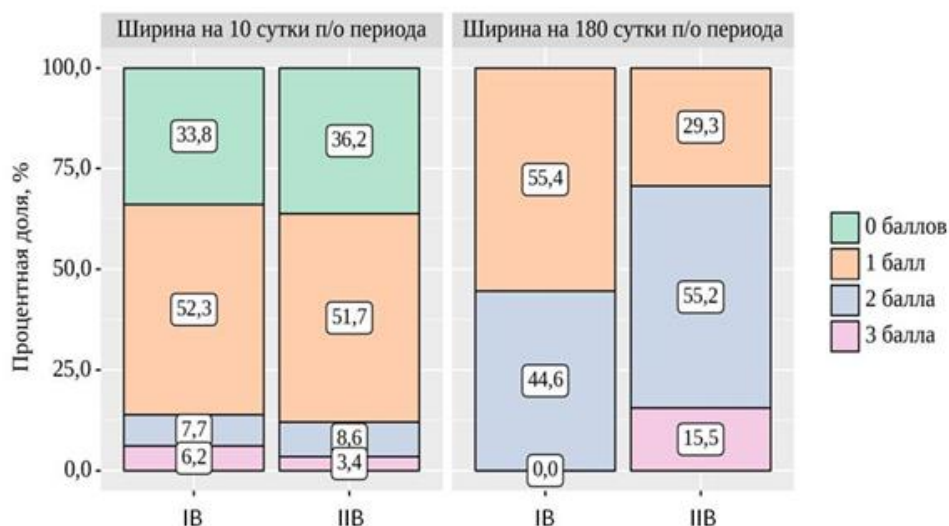


Рис. 46 – Динамика выраженности показателя «Ширина рубца» в группах лечения

Далее выполнена оценка высоты рубца в динамике в зависимости от проводимого в группе лечения, применяемого у пациента по следующим критериям:

0 баллов – рубец находится на уровне здоровой кожи, при осмотре со всех сторон не выступает над поверхностью, гладкий, плоский;

1 балл – до 0,2 см – слегка возвышается над уровнем здоровой кожи;

2 балла – 0,2–0,4 см над уровнем здоровой кожи;

3 балла – 0,4–0,6 см над уровнем здоровой кожи;

4 балла – более 0,6 см над уровнем здоровой кожи.

При оценке высоты рубца на 10-е сутки лечения в зависимости от применяемого у пациента вида лечения рубца нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,796$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

При сопоставлении высоты рубца на 30-е и 60-е сутки лечения в группах пациентов (табл. 59) нам не удалось выявить значимых различий ( $p=0,858$  и  $p=0,316$  соответственно) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Таблица 59 – Анализ показателя «Высота рубца» в группах исследования и контроля в двух временных точках наблюдения

Срок наблюдения	Выраженность показателя	Группа, n (%)		p
		IB	IIВ	
30-е сутки	0 баллов	0 (0%)	0 (0%)	0,858
	1 балл	15 (23,1%)	13 (22,4%)	
	2 балла	28 (43,1%)	29 (50,0%)	
	3 балла	21 (32,3%)	15 (25,9%)	
	4 балла	1 (1,5%)	1 (1,7%)	
60-е сутки	0 баллов	25 (38,5%)	16 (27,6%)	0,316
	1 балл	35 (53,8%)	39 (67,2%)	
	2 балла	5 (7,7%)	3 (5,2%)	
	3 балла	0 (0%)	0 (0%)	
	4 балла	0 (0%)	0 (0%)	

Далее проведен сравнительный анализ высоты рубца на 90-е сутки в зависимости от проводимого лечения в группах исследования и контроля.

У пациентов исследуемой группы оценка в 1 балл (слегка возвышается над уровнем здоровой кожи) отмечена у 41 пациента (63,1%), в контрольной группе – у 22 (37,9%) пациентов, оценка в 2 балла (0,2–0,4 см над уровнем здоровой кожи) – у 24 (36,9%) и 34 (58,6%) соответственно, а оценка в 3 балла (0,4–0,6 см над уровнем здоровой кожи) у пациентов исследуемой группы не отмечена, тогда как в контрольной группе она установлена у 2 (3,4%) пациентов (рис. 47). Представленные различия являлись статистически значимыми ( $p=0,011$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

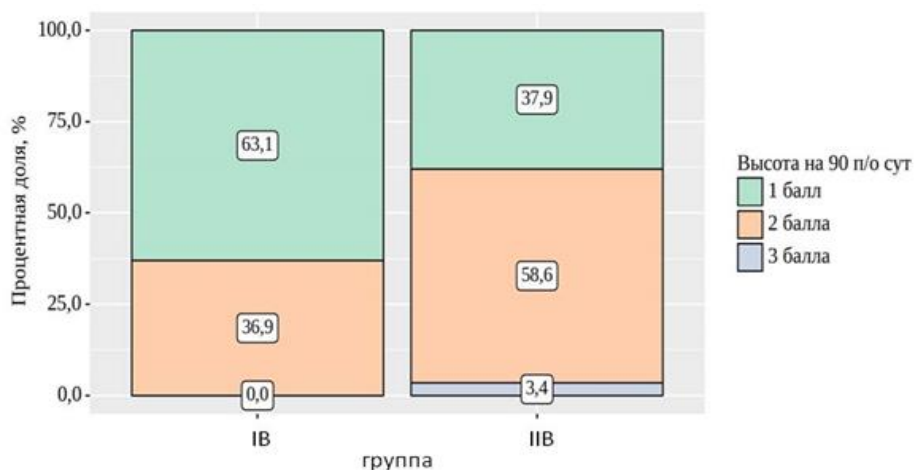


Рис. 47 – Показатели высоты рубца на 90-е сутки лечения

При проведении анализа высоты рубца на 180-е сутки в зависимости от группы лечения установлены аналогичные закономерности, описанные при анализе высоты рубца на 90-е сутки.

В результате сравнения высоты рубца на 180-е сутки в зависимости от схемы лечения нами были установлены статистически значимые различия ( $p=0,003$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Также был проведен анализ динамики высоты рубца в зависимости от проводимого лечения (табл. 60).

Таблица 60 – Анализ динамики показателя «Высота рубца»

Группа	Выраженность показателя	Сроки наблюдения						p
		10-е сутки		90-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
IB	0 баллов	0	0,0	0	0,0	52	80,0	< 0,001*
	1 балл	14	21,5	41	63,1	13	20,0	
	2 балла	38	58,5	24	36,9	0	0,0	
	3 балла	9	13,8	0	0,0	0	0,0	
	4 балла	4	6,2	0	0,0	0	0,0	
IIB	0 баллов	0	0,0	0	0,0	30	51,7	< 0,001*
	1 балл	13	22,4	22	37,9	27	46,6	
	2 балла	32	55,2	34	58,6	1	1,7	
	3 балла	11	19,0	2	3,4	0	0,0	
	4 балла	2	3,4	0	0,0	0	0,0	
p		0,796		0,011*		0,003*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Проведенный анализ показал, что в исследуемой группе нами были установлены статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана). В контрольной группе были выявлены статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана). Графические данные встречаемости и интенсивности показателя, отраженные в процентах количества пациентов от общего их числа в группе, в двух временных точках представлены на рисунке 48.

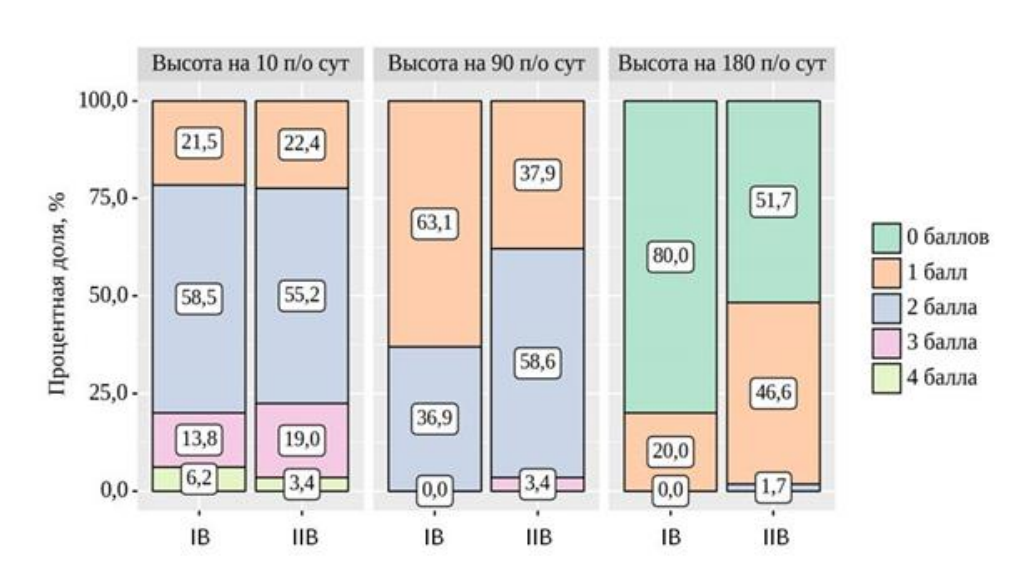


Рис. 48 – Динамика выраженности показателя «Высота рубца» в группах лечения

Таким образом, проведенный анализ динамики высоты рубца в зависимости от схемы его лечения показал статистически значимые различия, свидетельствующие о том, что предложенная комплексная схема обеспечивает уменьшение высоты уже на 90-е сутки лечения и сохранение этих различий до окончания периода наблюдения.

Далее произведена оценка цвета рубца, которая проводилась по цветовой шкале:

0 баллов – белый или телесный, близок по цвету к здоровой коже или совпадает с ним;

1 балл – розовый цвет – рубец светлый, но отличается от здоровой кожи более розовым окрасом;

2 балла – красный цвет рубца – окрас тканей рубца яркий, отличается от здоровой кожи значительно;

3 балла – бордовый (темно-красный) – цвет рубца, насыщенный темно-красный;

4 балла – синюшно-бордовый, с цианотичным оттенком.

При сопоставлении цвета на 10-е сутки от начала лечения в зависимости от применяемой схемы лечения не удалось выявить статистически значимых различий ( $p=0,294$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Аналогичные данные были получены при выполнении анализа цвета на 30-е сутки лечения. Статистически значимых различий не установлено ( $p=0,150$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Далее проведен анализ цвета на 60-е сутки от начала лечения в зависимости от группы. Оценка в 1 балл отмечена у 53 (81,5%) пациентов в группе исследования, а в группе контроля – у 29 (50,0%) пациентов; 2 балла – у 8 (12,4%) и 17 (29,3%) соответственно; 3 балла – у 4 (6,2%) и 11 (19,0%), а оценка в 4 балла верифицирована у 1 пациента (1,7%) группы контроля. Исходя из данных, полученных при сравнении цвета рубца на 60-е сутки от начала лечения в зависимости от группы, были установлены существенные статистически значимые различия ( $p=0,003$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Согласно данным, полученным при оценке цвета на 90-е сутки лечения в зависимости от группы пациентов и проводимого им противорубцового лечения, были установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона). Аналогично показателю цвета рубца на 90-е сутки от начала лечения, при оценке изучаемого показателя на 180-е сутки в зависимости от проводимого лечения были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,007$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Проанализирована динамика изменения цвета рубца в зависимости от применяемого лечения в группах пациентов в наиболее значимых временных точках (табл. 61).

Таблица 61 – Анализ динамики показателя «Цвет рубца»  
в группах пациентов

Группа	Выраженность показателя	Сроки наблюдения						p
		10-е сутки		60-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
IB	0 баллов	0	0,0	0	0,0	45	69,2	< 0,001*
	1 балл	1	1,5	53	81,5	18	27,7	
	2 балла	62	95,4	8	12,3	2	3,1	
	3 балла	2	3,1	4	6,2	0	0,0	
	4 балла	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
IIB	0 баллов	0	0,0	0	0,0	25	43,1	0,021*
	1 балл	4	6,9	29	50,0	22	37,9	
	2 балла	53	91,4	17	29,3	9	15,5	
	3 балла	1	1,7	11	19,0	2	3,4	
	4 балла	0	0,0	1	1,7	0	0,0	
p		0,294		0,003*		0,007*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

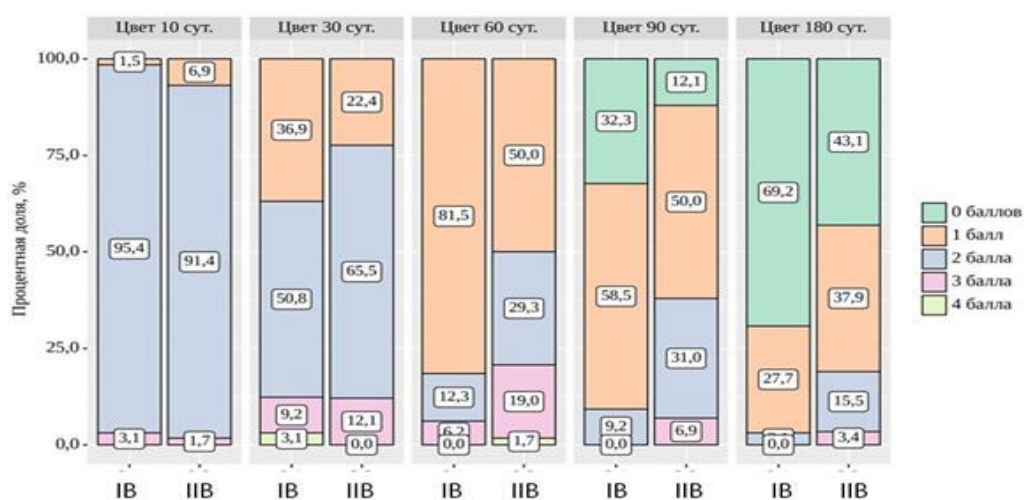


Рис. 49 – Динамика выраженности показателя «Цвет рубца»  
в группах лечения

Проведенный анализ показал в исследуемой группе статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана) в сторону положительной динамики (рис. 49), в контрольной группе также были установлены статистически значимые изменения ( $p = 0,021$ ) (используемый метод: критерий Фридмана).

Таким образом, проведенный анализ цвета рубца в зависимости от применяемого лечения показал статистически значимые различия, подтверждающие гипотезу о том, что предложенная комплексная тактика позволяет добиться быстрого перехода от красного цвета к оттенкам здоровой кожи, что свидетельствует о более быстром созревании рубцовой ткани и уменьшении воспаления. Значимые различия отмечены на 60-е сутки от начала лечения и сохранялись на протяжении всего периода наблюдения.

Следующим изучаемым в динамике критерием явилась пигментация. При ее изучении оценивалось наличие темного пигмента в рубце, который может окрашивать его на всем протяжении или участками от рыжего до темно-коричневого цвета.

Для оценки использована следующая шкала:

0 баллов – нет признаков скопления пигмента в рубце, окраска рубца равномерная;

1 балл – отдельные точечные бледно-коричневые или рыжие пятна пигмента;

2 балла – отдельные небольшие пигментированные пятна, общая площадь менее 3 см в пределах одной анатомической зоны;

3 балла – группы пигментированных пятен занимают не более половины площади всего;

4 балла – группы пигментированных пятен обширные, вплоть до сплошной окраски рубца.

Анализ пигментации рубца на 10-е сутки от начала лечения не показал статистически значимых различий, что объяснялось коротким периодом

наблюдения (ни в одном из случаев в обеих группах пигментации не выявлено).

Анализ пигментации рубца на 30, 60, 90 и 180-е сутки в зависимости от схемы лечения позволил установить статистически значимые различия (табл. 62).

Таблица 62 – Анализ динамики показателя «Пигментация рубца» в основных временных точках контроля динамики

Сроки наблюдения	Выраженность показателя	Группа, n (%)		p
		IB	IBB	
30-е сутки от начала лечения	0 баллов	65 (100%)	51 (87,9%)	0,004*
	1 балл	0 (0%)	7 (12,1%)	
60-е сутки от начала лечения	0 баллов	61 (93,8%)	40 (69%)	< 0,001*
	1 балл	4 (6,2%)	18 (31%)	
90-е сутки от начала лечения	0 баллов	59 (90,8%)	38 (65,5%)	< 0,001*
	1 балл	6 (9,2%)	20 (34,5%)	
180-е сутки от начала лечения	0 баллов	45 (69,2%)	29 (50%)	0,030*
	1 балл	20 (30,8%)	29 (50%)	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Согласно полученным данным при сопоставлении пигментации рубца на 30-е сутки от начала лечения в зависимости от применяемого комплекса были установлены существенные различия ( $p = 0,004$ ) (используемый метод: точный критерий Фишера).

В результате сопоставления пигментации рубца на 60-е сутки в зависимости от проводимого пациентам лечения были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона). Шансы появления отдельных точечных бледно-коричневых или рыжих пятен пигмента в контрольной группе были выше в 6,862 раза по сравнению с исследуемой группой, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,163–21,770).

При анализе пигментации рубца на 90-е сутки нами были выявлены статистически значимые различия в группах IB и IIB ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Шансы на появление пигментации в группе контроля были выше в 5,175 раза по сравнению с группой исследования (рис. 50), различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,905–14,058).

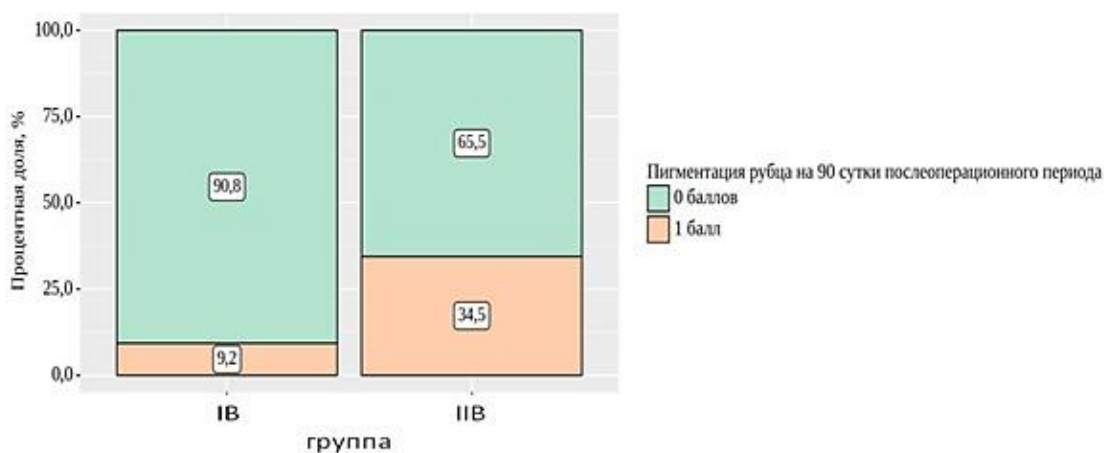


Рис. 50 – Показатели пигментации рубца на 90-е сутки

Согласно данным при анализе пигментации рубца на 180-е сутки лечения в зависимости от группы нами были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,030$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Шансы возникновения пигментации в контрольной группе были выше в 2,250 раза по сравнению с исследуемой группой, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,077–4,699).

Далее проведен анализ динамики пигментации рубца в зависимости от применяемого лечения (табл. 63). В ходе анализа в обеих группах были установлены статистически значимые изменения изучаемого показателя ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: Q-критерий Кохрена).

Таким образом, анализ появления пигментации в области рубца показал статистически значимые различия, свидетельствующие о том, что предложенная схема лечения позволяет снизить вероятность появления пигментации в области сформированного рубца.

Таблица 63 – Анализ динамики показателя «Пигментация рубца»  
в зависимости от проводимого противорубцового лечения

Группа	Выражен- ность пока- зателя	Сроки наблюдения						p
		10-е сутки		60-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
IV	0 баллов	65	100,0	61	93,8	45	69,2	< 0,05*
	1 балл	0	0,0	4	6,2	20	30,8	
IIВ	0 баллов	58	100,0	40	69,0	29	50,0	< 0,001*
	1 балл	0	0,0	18	31,0	29	50,0	
p		–		< 0,001*		0,030*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Далее проведен анализ сосудистого рисунка (васкуляризации) области рубца. Оценка проводится на основании наличия видимой капиллярной дермальной сетки, пациент осматривает рубец и отмечает степень выраженности сосудистой сетки. Для более точной оценки в приложении есть пять вариантов степени выраженности, соответствующие баллам:

0 баллов – сосудистая сетка не видна, рубец близок по цвету к окружающей здоровой коже;

1 балл – в рубце видны единичные розовые капилляры;

2 балла – в рубце видны красные сосуды отдельными тонкими нитями;

3 балла – хорошо видна красная сосудистая сетка;

4 балла – видна густая сеть сосудов яркого или темного цвета.

При сравнительном анализе выраженности васкуляризации на 10-е сутки в зависимости от группы не удалось выявить статистически значимых различий ( $p=0,322$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Шанс появления более выраженной сосудистой сетки в области рубца в группе контроля была ниже в 1,524 раза по сравнению с исследуемой группой, различия не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,284–1,516).

Далее был выполнен анализ васкуляризации на 30-е сутки от начала лечения в обеих группах пациентов (табл. 64).

Таблица 64 – Анализ выраженности васкуляризации рубца на 30-е сутки от начала лечения

Показатель	Выраженность показателя	Группа, n (%)		p
		IB	II B	
Васкуляризация на 30-е сутки	0 баллов	0 (0%)	0 (0%)	0,093
	1 балл	18 (27,7%)	11 (19,0%)	
	2 балла	42 (64,6%)	36 (62,1%)	
	3 балла	3 (4,6%)	2 (3,4%)	
	4 балла	2 (3,1%)	9 (15,5%)	

При сравнении васкуляризации на 30-е сутки лечения в зависимости от группы не удалось выявить статистически значимых различий ( $p=0,093$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

При сопоставлении васкуляризации на 60-е сутки в зависимости от проводимого режима лечения были установлены статистически значимые различия ( $p=0,003$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Далее выполнен анализ выраженности васкуляризации на 90-е сутки лечения в группах пациентов, получавших противорубцовое лечение (табл. 65).

Таблица 65 – Анализ васкуляризации на 90-е сутки лечения

Показатель	Выраженность показателя, баллы	Группа, n (%)		p
		I B	II B	
Васкуляризация на 90-е сутки	0 баллов	48 (73,8%)	33 (56,9%)	0,066
	1 балл	15 (23,1%)	18 (31,0%)	
	2 балла	2 (3,1%)	7 (12,1%)	
	3 балла	0 (0%)	0 (0%)	
	4 балла	0 (0%)	0 (0%)	

При сравнении васкуляризации на 90-е сутки в зависимости от группы нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,066$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Согласно полученным данным при сравнении васкуляризации на 180-е сутки в зависимости от проводимого лечения нами были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Шанс развития выраженной сосудистой сети в группе контроля была выше в 13,581 раза по сравнению с группой исследования, различия частоты были статистически значимыми (95% ДИ: 3,804–48,480).

В таблице 66 приведены данные анализа динамики васкуляризации рубца в зависимости от проводимого лечения, оцениваемой по степени выраженности сосудистого рисунка в рубце.

Таблица 66 – Анализ динамики показателя «Васкуляризация рубца» в зависимости от лечения

Группа	Выраженность показателя	Сроки лечения						p
		10-е сутки		60-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
IV	0 баллов	0	0,0	2	3,1	62	95,4	< 0,001*
	1 балл	0	0,0	59	90,8	3	4,6	
	2 балла	13	20,0	2	3,1	0	0,0	
	3 балла	52	80,0	2	3,1	0	0,0	
IВ	0 баллов	0	0,0	0	0,0	35	60,3	< 0,001*
	1 балл	0	0,0	40	69,0	23	39,7	
	2 балла	16	27,6	11	19,0	0	0,0	
	3 балла	42	72,4	7	12,1	0	0,0	
p		0,322		0,003*		< 0,001*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В ходе анализа (рис. 51) динамики васкуляризации рубца в зависимости от применяемой схемы лечения в исследуемой и контрольной группах были установлены статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана).

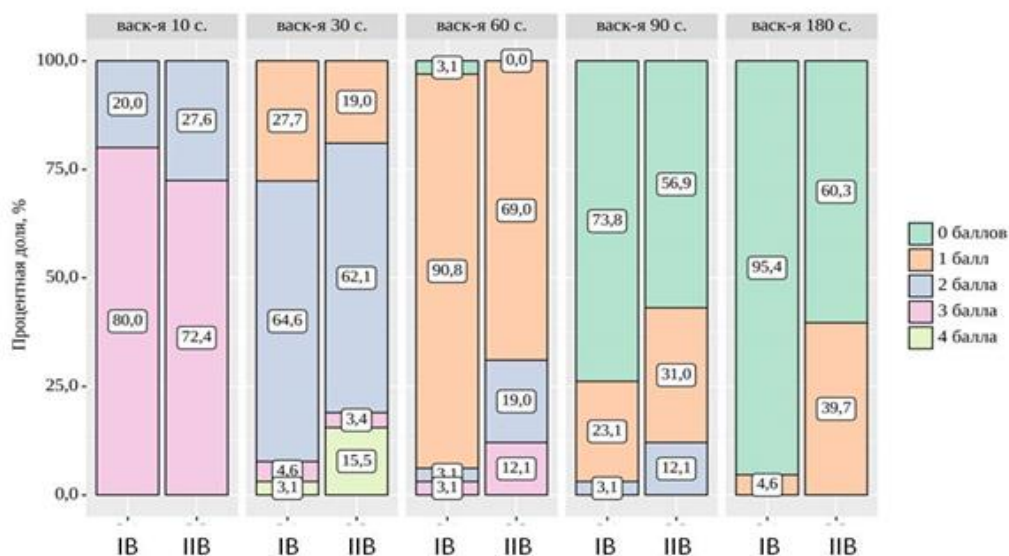


Рис. 51– Динамика выраженности показателя «Васкуляризация рубца» в группах лечения в процентах от общего количества пациентов

Таким образом, проведенный анализ степени васкуляризации рубца в зависимости от принципов его лечения показал статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), подтверждающие, что предложенная комплексная схема позволяет уменьшить патологическую сосудистую сеть в рубцовой ткани и снизить риск ее сохранения в рубце дольше физиологических норм созревания. Так, на этапе достижения зрелости по срокам – 180-е сутки – капиллярная сеть не визуализировалась (0 баллов) у 62 (95,4%) пациентов группы IВ и только у 35 (60,3%) наблюдаемых из группы IIВ.

Следующим критерием, выбранным для сравнения результатов лечения пациентов с рубцами, являлась его плотность, которая оценивалась путем надавливания пальцами в нескольких точках на рубец, сдавливанием рубца с боков.

В качестве критериев оценки использовалась следующая шкала:

0 баллов – не отличается от окружающей кожи, мягкий;

1 балл – немного уплотнен, умеренно отличается от окружающей здоровой кожи;

2 балла – рубец умеренно плотный, на нем остается слабый след после сдавливания;

3 балла – рубец плотный, следа от надавливания не остается;

4 балла – твердый, каменной плотности рубец.

Проведенный анализ плотности рубца на 10-е сутки в зависимости от схемы проводимого лечения не определил статистически значимых различий ( $p=0,677$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Частота возникновения более плотного рубца в контрольной группе была выше в 1,184 раза в сравнении с основной группой, при этом различия не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,535–2,621).

Проведенный анализ плотности рубца на 30-е сутки позволил установить, что в исследуемой группе у всех пациентов оценка соответствовала 1 баллу, тогда как в контрольной группе оценка в 1 балл определена у 36 (62,1%), а в 2 балла – у 22 (37,9%) пациентов. Согласно представленным данным были установлены существенные различия ( $p<0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

При анализе плотности рубца на 60-е сутки от начала лечения в группах на основании оценки эффективности выбранной терапии при снижении плотности рубца были выявлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Анализ плотности рубца на 90-е сутки лечения не показал статистически значимых различий ( $p=0,132$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Анализ плотности рубца на 180-е сутки в зависимости от проводимой терапии показал, что оценка в 0 баллов верифицирована у 47 (72,3%) пациентов исследуемой группы, 1 балл – у 18 (27,7%), а оценка в 2 балла – не зарегистрирована у пациентов этой группы. В контрольной группе оценка в 0 баллов установлена у 22 (37,9%), 1 и 2 балла – у 34 (58,6%) и 2 (3,4%) пациентов соответственно. В результате оценки плотности рубца на 180-е сутки в группах в зависимости от вида проводимого лечения были установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Анализ динамики плотности рубца в зависимости от проводимого противорубцового лечения в группах исследования и контроля представлен в таблице 67.

Таблица 67 – Анализ динамики показателя «Плотность рубца» в зависимости от проводимого лечения

Группа	Выраженность показателя	Сроки лечения						p
		10-е сутки		60-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
IB	0 баллов	0	0,0	18	27,7	47	72,3	< 0,001*
	1 балл	19	29,2	47	72,3	18	27,7	
	2 балла	46	70,8	0	0,0	0	0,0	
IIB	0 баллов	0	0,0	9	15,5	22	37,9	< 0,001*
	1 балл	15	25,9	28	48,3	34	58,6	
	2 балла	43	74,1	21	36,2	2	3,4	
p		0,677		< 0,001*		< 0,001*		–

Примечание: \* - различия показателей являются статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

В процессе анализа (рис. 52) в обеих группах отмечались статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана).

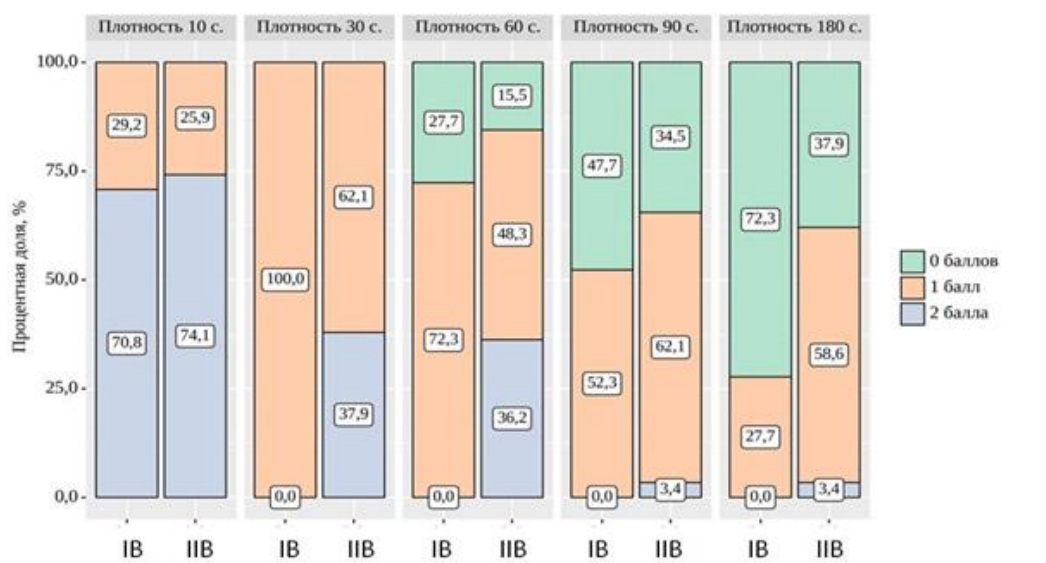


Рис. 52 – Динамика выраженности показателя «Плотность рубца» в группах лечения в процентах от общего количества пациентов

Таким образом, проведенный анализ влияния вида лечения на плотность рубца показал статистически значимые различия, подтверждающие гипотезу о том, что предложенное комплексное лечение позволяет существенно снизить плотность рубца. Следует отметить, что значимые различия регистрировались уже через 30 дней после операции.

Следующим изучаемым критерием явился зуд в области формирующегося рубца. Оценка проводилась на основании субъективных ощущений пациентов по следующим критериям:

0 баллов – отсутствие зуда;

1 балл – легкий зуд, не меняющий качество жизни;

2 балла – легкий зуд, усиливающийся в ночное время;

3 балла – постоянный зуд, купируется приемом противозудных препаратов;

4 балла – постоянный некупируемый зуд.

При оценке степени выраженности зуда на 10-е и 30-е сутки в зависимости от лечения не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,446$  и  $p=0,135$  соответственно) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Далее проведен анализ степени выраженности зуда на 60-е сутки лечения в зависимости от группы пациентов (табл. 68).

Таблица 68 – Анализ степени выраженности зуда на 60-е сутки

Показатель	Выраженность показателя	Группа, n (%)		p
		IV	ПВ	
Зуд на 60-е сутки	0 баллов	19 (29,2%)	2 (3,4%)	< 0,001*
	1 балл	44 (67,7%)	36 (62,1%)	
	2 балла	0 (0,0%)	15 (25,9%)	
	3 балла	2 (3,1%)	5 (8,6%)	
	4 балла	0 (0%)	0 (0%)	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

В результате сопоставления степени выраженности зуда на 60-е сутки в зависимости от вида лечения нами были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), как и на 90-е сутки от момента начала лечения в группах пациентов с формирующимися патологическими рубцами ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Результаты проведенного статистического анализа выраженности зуда в области послеоперационного рубца на 180-е сутки лечения в зависимости от проводимого лечения в группах: оценка в 0 баллов отмечена у 63 (96,9%) пациентов группы исследования и у 36 (62,1%) пациентов контрольной группы, оценка в 1 балл соответственно у 2 (3,1%) и 22 (37,9%), оценка в 2 балла у пациентов обеих групп не определялась.

Анализ данных по оценке уменьшения или усиления зуда в области рубца в зависимости от схемы лечения представлен в таблице 69.

Таблица 69 – Анализ динамики показателя «Зуд в области рубца»

Группа	Выраженность показателя	Сроки лечения						p
		10-е сутки		60-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
IB	0 баллов	0	0,0	19	29,2	63	96,9	< 0,001*
	1 балл	51	78,5	44	67,7	2	3,1	
	2 балла	12	18,5	0	0,0	0	0,0	
	3 балла	2	3,1	2	3,1	0	0,0	
IIB	0 баллов	0	0,0	2	3,4	36	62,1	< 0,001*
	1 балл	50	86,2	36	62,1	22	37,9	
	2 балла	6	10,3	15	25,9	0	0	
	3 балла	2	3,4	5	8,6	0	0,0	
p		0,446		< 0,001*		0,003*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Проведенный анализ влияния лечения на частоту возникновения зуда в области рубца показал статистически значимые различия, свидетельствующие о том, что применение предложенного в исследовании комплексного лечения позволяет существенно уменьшить интенсивность и длительность сохранения

чувства зуда в процессе созревания рубца. Следует отметить, что значимые различия регистрировались уже через 60 дней лечения и сохранялись на всем протяжении наблюдения.

Далее проводилась оценка болевых ощущений в области послеоперационного рубца, которые оценивались субъективно по следующим критериям:

0 баллов – отсутствие боли, жалоб не предъявляет;

1 балл – незначительная болезненность в рубце, не меняющая режим и распорядок дня;

2 балла – умеренная болезненность в рубце, усиливающаяся в ночное время, приводящая к беспокойству;

3 балла – постоянная боль в рубце, купируемая приемом НПВП;

4 балла – постоянная боль, купируемая только сильнодействующими и наркотическими анальгетиками.

Нами был проведен анализ боли в области рубца в динамике: на 10, 30, 60, 90 и 180-е сутки послеоперационного периода в зависимости от схемы проводимого пациентам лечения рубца. Результаты анализа, проведенного на 10-е сутки после оперативного лечения, представлены в таблице 70.

Таблица 70 – Показатели боли в области рубца на 10-е сутки

Показатель	Выраженность показателя	Группа, n (%)		P
		IB	IIВ	
Боль в области рубца на 10-е сутки	1 балл	61 (93,8%)	38 (65,5%)	< 0,001*
	2 балла	2 (3,1%)	7 (12,1%)	
	3 балла	2 (3,1%)	13 (22,4%)	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При оценке боли в области рубца на 10-е сутки в зависимости от лечения нами были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Далее проведен анализ болевых ощущений в области рубца на 30-е сутки от начала лечения, результаты которого представлены в таблице 71.

Таблица 71 – Анализ боли в области рубца на 30-е сутки

Показатель	Выраженность показателя	Группа, n (%)		p
		ИВ	ПВ	
Боль в области рубца на 30-е сутки	0 баллов	2 (3,1%)	2 (3,4%)	0,714
	1 балл	20 (30,8%)	14 (24,1%)	
	2 балла	43 (66,2%)	42 (72,4%)	

При сопоставлении боли в области рубца на 30-е сутки периода наблюдения в зависимости от схемы лечения нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,714$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Далее был проведен анализ боли в области рубца на 60-е сутки периода наблюдения в зависимости от схемы лечения. Отсутствие боли (0 баллов) зарегистрировано у 20 (30,8%) пациентов группы исследования и у 16 (27,6%) пациентов группы контроля; незначительная болезненность в рубце, не меняющая режим и распорядок дня (1 балл), выявлена соответственно у 45 (69,2%) и 27 (46,6%) пациентов; умеренная болезненность в рубце, усиливающаяся в ночное время, приводящая к беспокойству (2 балла), в исследуемой группе не отмечена, а в группе контроля – у 15 (25,9%) пациентов.

Исходя из полученных данных при сопоставлении интенсивности боли в области рубца на 60-е сутки от начала лечения в зависимости от проводимого в группе лечения, были установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

При анализе боли в области рубца на 90-е сутки (рис. 53) в зависимости от схемы лечения были установлены существенные различия ( $p=0,007$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Частота встречаемости жалоб на выраженную болезненность в контрольной группе была выше в 3,275 раза по сравнению с группой исследования, различия частоты были статистически значимыми (95% ДИ: 1,347–7,959). Эпизоды возникновения более выраженной болезненности в группе контроля были выше в 15,3 раза по сравнению с исследуемой группой, различия были статистически значимыми (95% ДИ: 3,388–69,520).

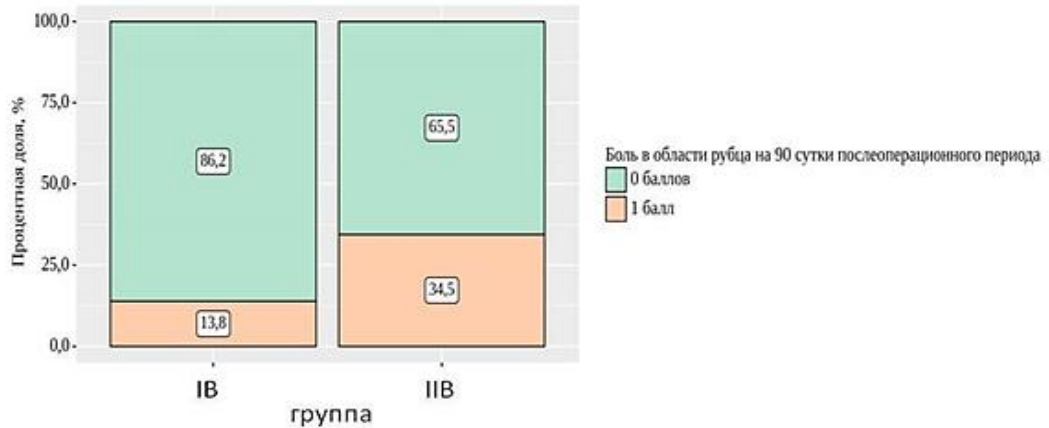


Рис. 53 – Показатели частоты встречаемости и степени выраженности боли в области рубца на 90-е сутки

Проведен анализ жалоб на боли в области рубца в динамике в зависимости от применяемого лечения (табл. 72), показывающий существенно более быстрое купирование болевого синдрома в группе исследования в сравнении с контрольной группой. На 180-е сутки наблюдения в обеих группах боль не отмечена.

Таблица 72 – Анализ динамики показателя «Боль в области рубца»

Группа	Выраженность показателя	Сроки лечения						p
		10-е сутки		60-е сутки		90-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
IV	0 баллов	0	0,0	20	30,8	56	86,2	< 0,001*
	1 балл	61	93,8	45	69,2	9	13,8	
	2 балла	2	3,1	0	0,0	0	0,0	
	3 балла	2	3,1	0	0,0	0	0,0	
IIV	0 баллов	0	0,0	16	27,6	38	65,5	< 0,001*
	1 балл	38	65,5	27	46,6	20	34,5	
	2 балла	7	12,1	15	25,9	0	0,0	
	3 балла	13	22,4	0	0,0	0	0,0	
p		< 0,001*		< 0,001*		< 0,001*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Проведенный анализ интенсивности боли в области рубца в динамике показал статистически значимые различия, подтверждающие гипотезу о том,

что применение предложенной в исследовании схемы лечения позволяет существенно снизить интенсивность боли. Следует отметить, что значимые различия регистрировались уже через 30 дней после начала лечения.

Далее была дана характеристика динамики чувства натяжения кожи в области рубца в зависимости от схемы ее лечения по следующим критериям:

0 баллов – отсутствие чувства натяжения кожи в области рубца;

1 балл – слабое чувство натяжения при работе конечности или участка тела;

2 балла – умеренное чувство натяжения, наблюдается и в покое, и при физической активности;

3 балла – чувство натяжения постоянное, беспокоящее пациента;

4 балла – боязнь совершать характерные движения из-за постоянного выраженного чувства натяжения кожи и рубца.

Проведенный статистический анализ чувства натяжения на 10, 30, 60 и 90-е сутки в зависимости от схемы лечения (табл. 73) не показал статистически значимых различий ( $p=0,626$ ,  $p=0,068$  и  $p=0,104$  соответственно) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Таблица 73 – Анализ показателя «Чувство натяжения»

Срок лечения	Выраженность показателя	Группа, n (%)		p
		IV	ПВ	
10-е сутки	0 баллов	14 (21,9%)	18 (31,0%)	0,134
	1 балл	42 (65,6%)	38 (65,5%)	
	2 балла	8 (12,5%)	2 (3,4%)	
30-е сутки	0 баллов	12 (18,8%)	9 (15,5%)	0,626
	1 балл	36 (56,2%)	30 (51,7%)	
	2 балла	16 (25,0%)	19 (32,8%)	
60-е сутки	0 баллов	31 (48,4%)	27 (46,6%)	0,068
	1 балл	30 (46,9%)	23 (39,7%)	
	2 балла	0 (0,0%)	6 (10,3%)	
	3 балла	3 (4,7%)	2 (3,4%)	
90-е сутки	0 баллов	44 (68,8%)	31 (53,4%)	0,104
	1 балл	20 (31,2%)	25 (43,1%)	
	2 балла	0 (0,0%)	2 (3,4%)	

Проведенный анализ чувства натяжения в области рубца на 180-е сутки показал: отсутствие чувства натяжения кожи в области рубца (0 баллов) отмечено у 60 (93,8%) пациентов исследуемой группы и 45 (60,3%) – группы контроля; слабое чувство натяжения при работе конечности или участка тела (1 балл) – у 4 (6,2%) и 23 (39,7%) соответственно.

Исходя из полученных данных при анализе чувства натяжения на 180-е сутки лечения в зависимости от применяемого комплекса (рис. 54), были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

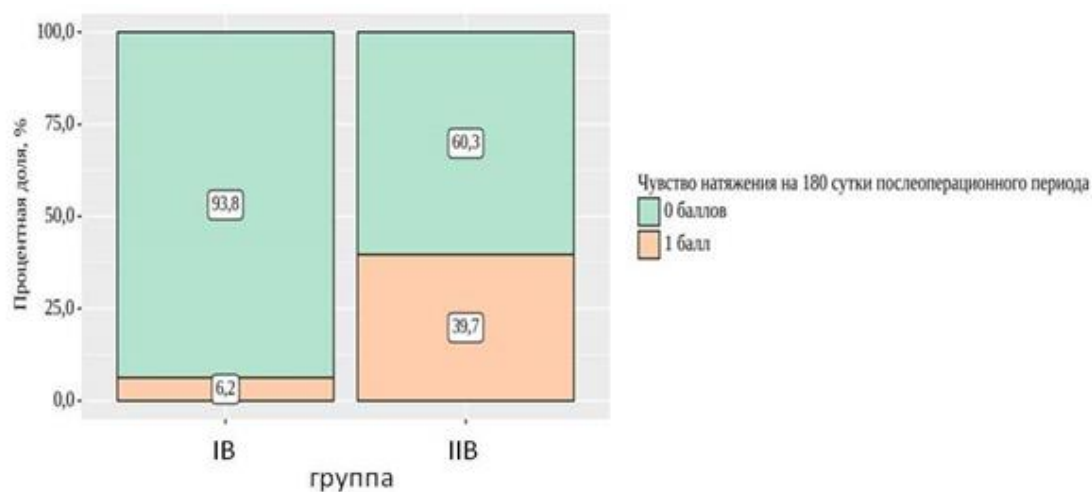


Рис. 54 – Показатели частоты встречаемости и степени выраженности чувства натяжения на 180-е сутки в зависимости от группы пациентов

Частота возникновения более выраженного чувства натяжения в контрольной группе была выше в 9,857 раза по сравнению с исследуемой группой, различия были статистически значимыми (95% ДИ: 3,150–30,842).

Проведенный анализ показал (рис. 55), что в обеих группах выявлены статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) чувства натяжения в области рубца (используемый метод: критерий Фридмана).



Рис. 55 – Показатели динамики чувства натяжения

Анализ чувства натяжения в области рубца показал статистически значимые различия, свидетельствующие, что применение предложенного комплекса лечения позволяет снизить чувство натяжения в рубце в более короткие сроки.

Далее выполнена оценка ограничения подвижности в месте расположения рубца по следующим критериям:

0 баллов – нет ограничения подвижности;

1 балл – ограничение подвижности в суставе или на участке тела незначительное, практически не чувствуется;

2 балла – есть чувство скованности при движении, ограничение в подвижности сустава есть, но привычную подвижность ограничивает умеренно, пациент может самостоятельно двигаться, одеваться, обслуживать себя и совершать все привычные действия;

3 балла – значительное ограничение в совершении привычных действий из-за рубцов;

4 балла – резкое ограничение подвижности в суставе или на участке тела за счет рубцов, невозможность совершать полноценно привычные действия.

Результаты выполненного статистического анализа ограничения подвижности в области рубца на 10-е и 30-е сутки в зависимости от проводимого лечения представлены в таблице 74.

Таблица 74 – Анализ показателя «Ограничение подвижности в области рубца»

Срок лечения	Выраженность показателя	Группа, n (%)		p
		IB	IIВ	
10-е сутки	0 баллов	0 (0%)	1 (1,7%)	0,059
	1 балл	60 (92,3%)	45 (77,6%)	
	2 балла	5 (7,7%)	12 (20,7%)	
	3 балла	0 (0%)	0 (0%)	
30-е сутки	0 баллов	17 (26,2%)	14 (24,1%)	0,618
	1 балл	34 (52,3%)	26 (44,8%)	
	2 балла	12 (18,5%)	14 (24,1%)	
	3 балла	2 (3,1%)	4 (6,9%)	

При сопоставлении ограничения подвижности в области рубца на 10-е и 30-е сутки в зависимости от схемы проводимого лечения нам не удалось выявить значимых различий ( $p=0,059$  и  $p=0,618$  соответственно) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

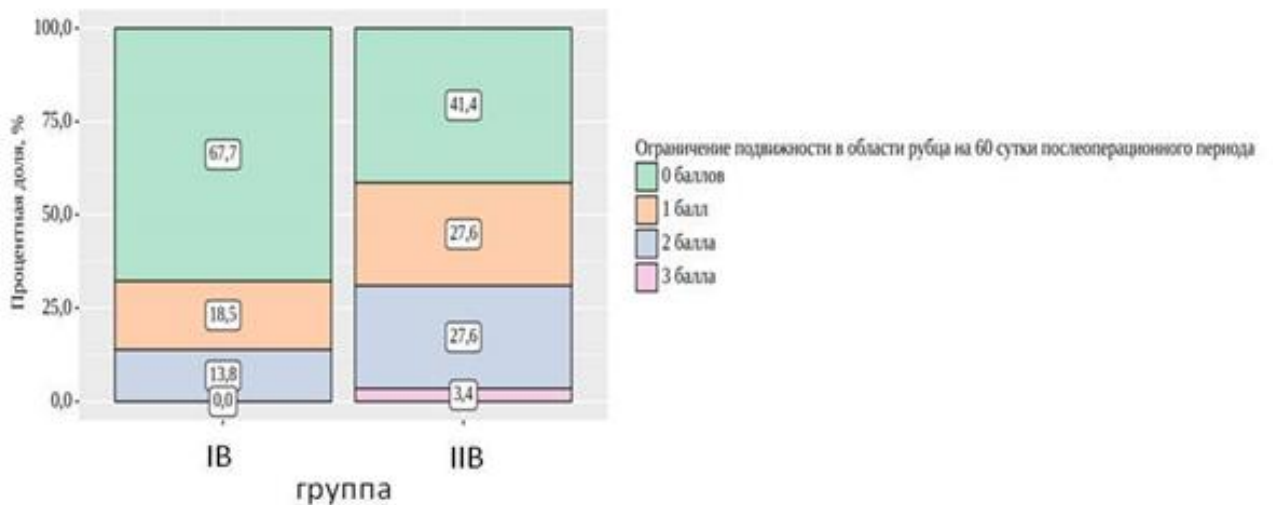


Рис. 56 – Показатели ограничения подвижности в области рубца на 60-е сутки

При сопоставлении ограничения подвижности в области рубца на 60-е сутки в зависимости от схемы лечения (рис. 56) нами были установлены статистически значимые различия ( $p=0,018$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Результаты проведенного статистического анализа ограничения подвижности в области рубца на 90-е сутки периода наблюдения в зависимости от схемы лечения представлены в таблице 75.

Таблица 75 – Анализ ограничения подвижности в области рубца

Показатель	Выраженность показателя	Группа, n (%)		p
		IV	ПВ	
Ограничение подвижности в области рубца на 90-е сутки	0 баллов	48 (73,8%)	24 (41,4%)	< 0,001*
	1 балл	15 (23,1%)	19 (32,8%)	
	2 балла	2 (3,1%)	15 (25,9%)	
	3 балла	0 (0%)	0 (0%)	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

В соответствии с представленной таблицей при сопоставлении ограничения подвижности в области рубца на 90-е сутки в зависимости от схемы лечения были выявлены существенные различия ( $p<0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Согласно полученным данным при сравнении ограничения подвижности в области рубца на 180-е сутки в зависимости от схемы лечения нами были установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Также нами был проведен анализ динамики ограничения подвижности в области рубца (табл. 76).

В процессе анализа в обеих изучаемых группах были установлены статистически значимые изменения ( $p<0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана).

Таблица 76 – Анализ динамики ограничения подвижности в области рубца

Группа	Выраженность показателя	Сроки лечения						p
		10-е сутки		60-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
IV	0 баллов	0	0,0	44	67,7	51	78,5	< 0,001*
	1 балл	60	92,3	12	18,5	13	20,0	
	2 балла	5	7,7	9	13,8	1	1,5	
	3 балла	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
IIВ	0 баллов	1	1,7	24	41,4	24	41,4	< 0,001*
	1 балл	45	77,6	16	27,6	27	46,6	
	2 балла	12	20,7	16	27,6	7	12,1	
	3 балла	0	0,0	2	3,4	0	0,0	
p		0,059		0,018*		< 0,001*		–

Примечание: \* - различия в показателях статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Выполненный статистический анализ влияния схемы лечения на степень ограничения подвижности в области рубца показал статистически значимые различия между группами, свидетельствующие о том, что применение предложенной в исследовании схемы позволяет существенно снизить вероятность возникновения ограничения подвижности в нем.

Далее выполнена оценка наличия трещин, ран и язв на рубце по следующим критериям:

0 баллов – отсутствие каких-либо дефектов кожи в области рубца;

1 балл – имеется трещина или рана на рубце размером до 0,3 см, заживающая самостоятельно;

2 балла – имеется трещина или рана на рубце размером 0,3–0,5 см, заживающая при применении лекарственных средств;

3 балла – имеется трещина или рана на рубце размером 0,5–1,0 см, долго заживающая при применении лекарственных средств;

4 балла – рана более 1 см или более двух трещин большого размера на рубце, длительно не заживающие при применении лекарственных средств.

Согласно перечисленным критериям был выполнен анализ наличия трещины (раны), не показавший статистически значимых различий.

Оценка эстетического дискомфорта проводилась по самоощущениям пациента (отношение к рубцу с точки зрения его влияния на внешний вид и отношение к себе) по следующим критериям:

0 баллов – пациент не обращает внимания на рубец, он его не беспокоит эстетически;

1 балл – постоянно помнит о рубце, но не слишком стесняется его;

2 балла – старается все время прятать рубец под одеждой;

3 балла – окружающие обращают на рубец внимание, и это сильно беспокоит пациента, вызывает развитие комплексов и психологического дискомфорта;

4 балла – не может смириться с наличием рубца на теле, постоянно о нем думает, прячет под одеждой, считает, что все его видят, что людям неприятно на него смотреть из-за рубца(ов), и это сильно беспокоит, приводит к стрессу.

Анализ степени эстетического дискомфорта на 10-е и 30-е сутки в зависимости от применяемой у пациентов схемы лечения патологических рубцов на ранних сроках их формирования представлен в таблице 77 для демонстрации сроков наступления эффекта от проводимого лечения, который наступает не ранее 30-х суток от начала лечения.

Таблица 77 – Анализ показателя «Эстетический дискомфорт»

Срок лечения	Выраженность показателя	Группы, n (%)		p
		IB	IIВ	
10-е сутки	0 баллов	7 (10,8%)	7 (12,1%)	0,634
	1 балл	19 (29,2%)	15 (25,9%)	
	2 балла	32 (49,2%)	29 (50,0%)	
	3 балла	7 (10,8%)	5 (8,6%)	
	4 балла	0 (0,0%)	2 (3,4%)	
30-е сутки	0 баллов	15 (23,1%)	12 (20,7%)	0,375
	1 балл	23 (35,4%)	14 (24,1%)	
	2 балла	18 (27,7%)	26 (44,8%)	
	3 балла	5 (7,7%)	3 (5,2%)	
	4 балла	4 (6,2%)	3 (5,2%)	

При оценке степени эстетического дискомфорта на 10-е и 30-е сутки в зависимости от схемы лечения не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,634$  и  $p=0,375$  соответственно) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

При оценке степени эстетического дискомфорта на 60-е сутки в зависимости от схемы лечения (рис. 57) нами были установлены статистически значимые различия ( $p=0,024$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

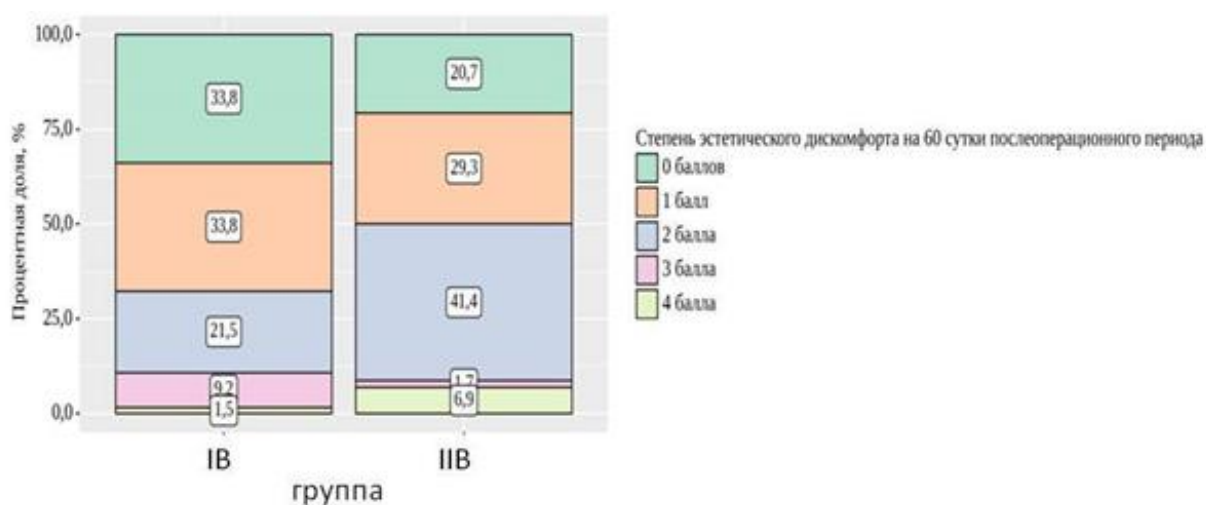


Рис. 57 – Показатели степени эстетического дискомфорта на 60-е сутки

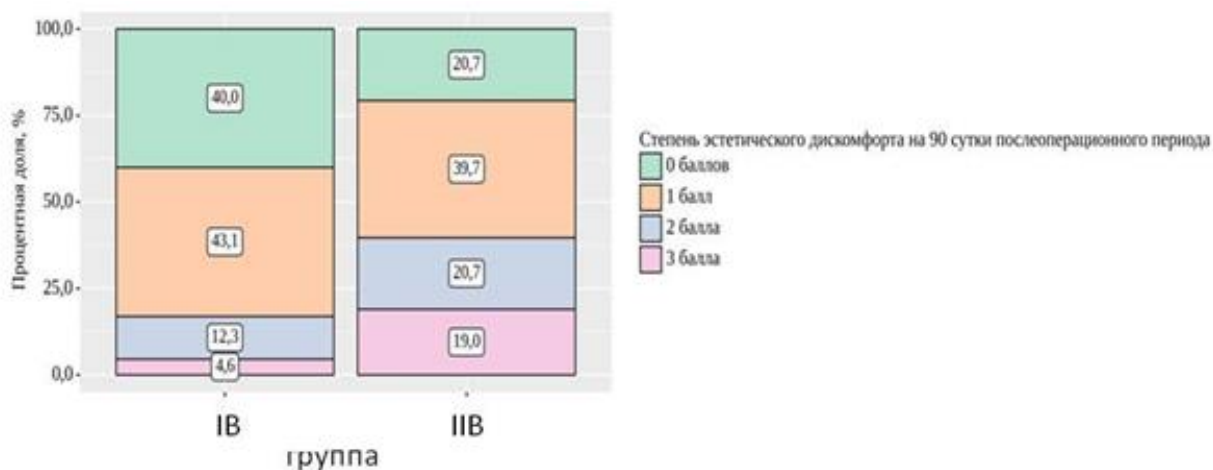


Рис. 58 – Показатели степени эстетического дискомфорта на 90-е сутки

В результате сопоставления степени эстетического дискомфорта на 90-е сутки в зависимости от схемы лечения (рис. 58) нами были установлены статистически значимые различия ( $p=0,014$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона). Согласно данным, полученным при сопоставлении степени эстетического дискомфорта на 180-е сутки в зависимости от противорубцовой терапии (рис. 59), были выявлены существенные различия ( $p=0,002$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

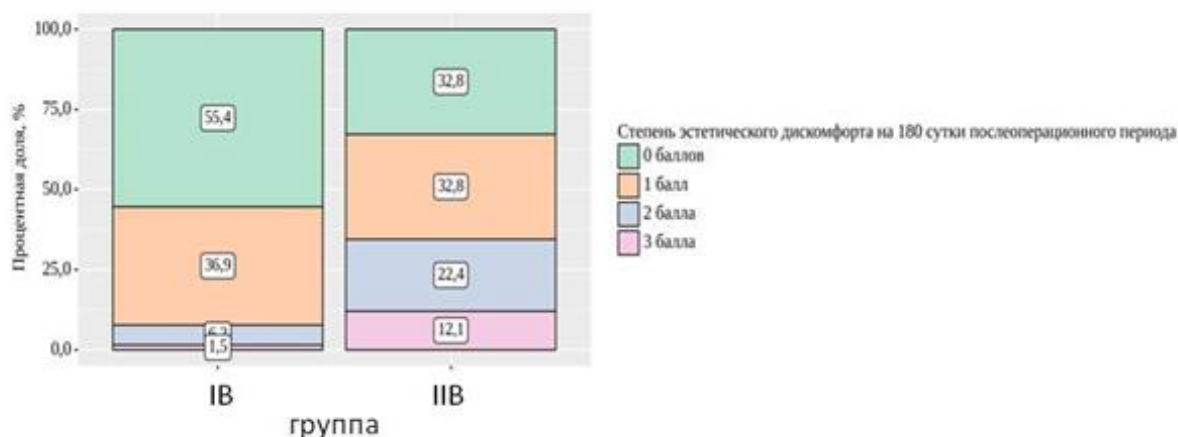


Рис. 59 – Показатели степени эстетического дискомфорта на 180-е сутки

Проведенный анализ динамики эстетического дискомфорта в зависимости от схемы лечения представлен в таблице 78.

Таблица 78 – Анализ динамики показателя «Эстетический дискомфорт»

Группа	Выраженность показателя	Сроки лечения						p
		10-е сутки		60-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
IB	0 баллов	7	10,8	22	33,8	36	55,4	< 0,001*
	1 балл	19	29,2	22	33,8	24	36,9	
	2 балла	32	49,2	14	21,5	4	6,2	
	3 балла	7	10,8	6	9,2	1	1,5	
	4 балла	0	0,0	1	1,5	0	0,0	
IIB	0 баллов	7	12,1	12	20,7	19	32,8	< 0,001*
	1 балл	15	25,9	17	29,3	19	32,8	
	2 балла	29	50,0	24	41,4	13	22,4	
	3 балла	5	8,6	1	1,7	7	12,1	
	4 балла	2	3,4	4	6,9	0	0,0	
p		0,634		0,024*		0,002*		–

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Статистический анализ (рис. 60) показал, что в изучаемых группах были выявлены статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана).



Рис. 60 – Показатели динамики эстетического дискомфорта в группах пациентов

В процессе анализа влияния схемы лечения на степень эстетического дискомфорта в области рубца выявлены статистически значимые различия, подтверждающие гипотезу о том, что применение предложенной в исследовании схемы позволяет существенно снизить степень эстетического дискомфорта.

Следующим изученным критерием явилось качество жизни пациентов, а именно – как наличие рубца влияет на социальную и физическую активность пациентов:

0 – никак не влияет, с появлением рубца на теле в жизни ничего не поменялось;

1 – старается меньше привлекать к себе внимание, меньше общается на работе, физическая активность сильно не страдает;

2 – старается не появляться в больших компаниях, не спрятав рубец под одеждой, ведет более закрытый образ жизни;

3 – отказ от занятий спортом, смена работы на более легкую из-за рубцов, дискомфорт в обслуживании самого себя в повседневной жизни;

4 – значительное ограничение физической активности, смена работы, значительное ограничение общения из-за постоянного стресса, отказывается от личной жизни.

Был проведен анализ качества жизни на 10, 30, 60, 90 и 180-е сутки в зависимости от схемы лечения (табл. 79), в ходе которого статистически значимых различий в интервале от 10 до 90 суток не было установлено.

Таблица 79 – Анализ динамики показателя «Качество жизни»

Срок лечения	Выраженность показателя	Группа, n (%)		P
		IB	IIВ	
10-е сутки	0 баллов	20 (30,8%)	10 (17,2%)	0,188
	1 балл	26 (40,0%)	34 (58,6%)	
	2 балла	16 (24,6%)	12 (20,7%)	
	3 балла	3 (4,6%)	2 (3,4%)	
30-е сутки	0 баллов	15 (23,1%)	7 (12,1%)	0,249
	1 балл	31 (47,7%)	32 (55,2%)	
	2 балла	14 (21,5%)	17 (29,3%)	
	3 балла	5 (7,7%)	2 (3,4%)	
60-е сутки	0 баллов	29 (44,6%)	18 (31%)	0,349
	1 балл	26 (40%)	25 (43,1%)	
	2 балла	9 (13,8%)	14 (24,1%)	
	3 балла	1 (1,5%)	1 (1,7%)	
90-е сутки	0 баллов	4 (6,2%)	0 (0%)	0,093
	1 балл	61 (93,8%)	57 (98,3%)	
	2 балла	0 (0%)	1 (1,7%)	
180-е сутки	0 баллов	47 (72,3%)	24 (41,4%)	< 0,001*
	1 балл	17 (26,2%)	21 (36,2%)	
	2 балла	1 (1,5%)	11 (19%)	
	3 балла	0 (0%)	2 (3,4%)	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В соответствии с представленной таблицей при сравнении качества жизни на 180-е сутки в зависимости от схемы лечения были установлены существенные различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

В ходе анализа (рис. 61) динамики качества жизни в группе исследования (IB) нами были установлены статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фридмана). При анализе динамики показателей в контрольной группе (IIB) также отмечались статистически значимые изменения ( $p = 0,009$ ) (используемый метод: критерий Фридмана).

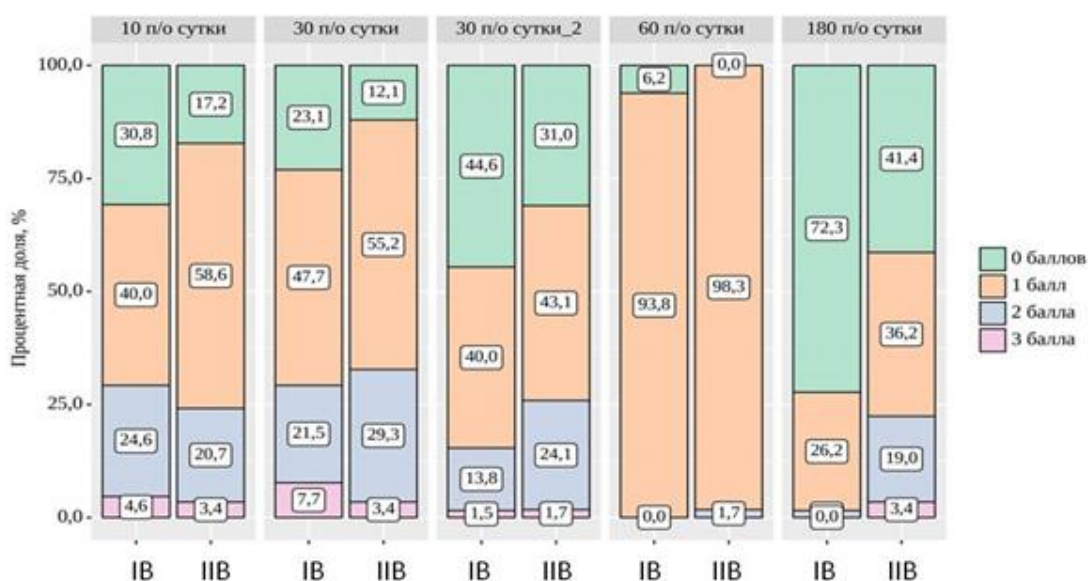


Рис. 61 – Показатели динамики качества жизни в зависимости от группы пациентов

По результатам анализа динамики качества жизни в исследуемой группе IB уже на 60-е сутки комплексного лечения 29 (44,6%) пациентов, а на 180-е сутки уже 47 (72,3%) – отмечают отсутствие ухудшений качества жизни (0 баллов), у 26 (40,0%) на 60-е сутки и у 17 (26,2%) на 180-е сутки отмечено незначительное снижение качества жизни (1 балл) на фоне проводимого лечения ( $p < 0,001$ ). При этом в группе контроля IIB на 60-е сутки отсутствие снижения качества жизни отмечено только у 18 (31,0%) пациентов, а на 180-е

сутки – у 24 (41,4%) пациентов. Незначительное снижение (1 балл) зафиксировано у 25 (43,1%) на 60-е сутки и у 21 (36,2%) пациента – на 180-е ( $p=0,009$ ). Более значимые показатели снижения качества жизни (2 балла) сохранялись к 180-м суткам у 1 (1,5%) пациента группы IV и у 11 (19,0%) пациентов группы ПВ. Анализ влияния схемы лечения на качество жизни пациентов показал статистически значимые различия, свидетельствующие о том, что применение предложенного в исследовании комплексного лечения позволяет повысить качество жизни пациентов.

### **Клинический пример**

**Пациентка М., 36 лет, группа IV.** Обратилась через 21 день после получения ожоговой травмы с жалобами на выраженные боли, зуд, чувство стяжения кожи в области рубцов, постоянный физический и эмоциональный дискомфорт из-за рубцов, невозможность выполнять профессиональную деятельность, выраженное нарушение сна из-за зуда и боли.

В анамнезе: ожог пламенем в быту, лечилась стационарно по месту жительства, выписана на 7-е сутки под наблюдение врача поликлиники по месту жительства. Оперативное лечение ран не проводилось, эпителизация спонтанная, раны активно эпителизовались на фоне применения стандартных перевязочных средств.

При осмотре общее состояние удовлетворительное, со стороны органов и систем значимых нарушений не выявлено.

Локально: на лице, шее, туловище, верхних конечностях кожа рубцово изменена, чувствительность повышена, рубцы носят характер патологических, малоподвижные, болезненные, ярко-красного цвета с багровым оттенком, плотно-эластической консистенции, кожа вокруг рубцов деформирована натяжением, имеются участки атрофических изменений кожи на рубцовой поверхности. Форма рубцов неправильная, отдельные рубцы имеют веретенообразную, звездчатую форму. При дерматоскопии сосудистая сеть в рубцовой ткани выраженная, явления стаза, структура рубцов неоднородная, поверхность морщинистая, с явлениями трофических нарушений кожи и участками гиперкератоза (рис. 62).

Заключение: Послеожоговые гипертрофические рубцы лица, шеи, туловища, верхних конечностей в стадии созревания 1–2 (термический ожог пламенем 2–3-й степени туловища, верхних конечностей, 14% п.т.).

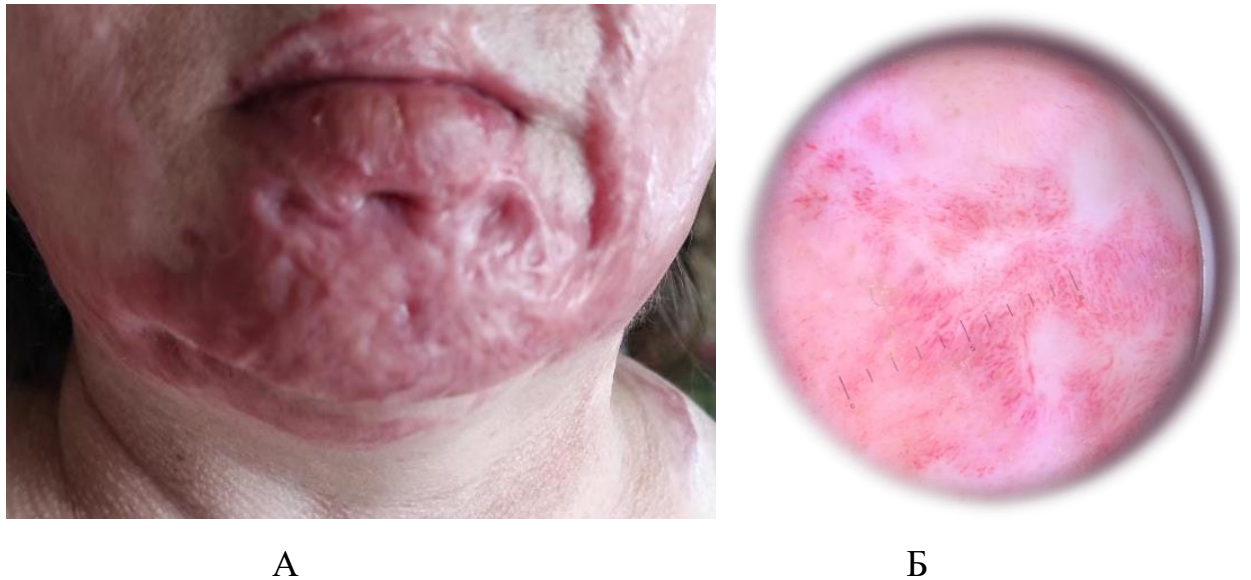


Рис. 62 – Вид рубцов на лице до начала комплексного лечения (А). При дерматоскопии (Б) визуализируются выраженная извитая сосудистая сеть, явления стаза, структура рубцов неоднородная, поверхность морщинистая (Дерматоскоп KaWe Eurolight D30, x10)

Пациентка включена в группу исследования IV, проведен курс комплексного лечения с применением потока холодной плазмы, инъекциями озона, физиотерапевтическими процедурами и применением топических средств. Оценка динамики проведена по следующим показателям в программе для ПК «Диспансерная карта раны-рубцы» и приложении для мобильных устройств «Дневник рубца»: размер рубца в высоту, боль, зуд, плотность, цвет, сосудистый рисунок (васкуляризация), чувство натяжения кожи в области рубца, ограничение подвижности в месте расположения рубца, трещины, раны, язвы в области рубца, эстетический дискомфорт, качество жизни. Сумма баллов: до начала лечения – 39 баллов, на 60-е сутки лечения – 13 баллов (рис. 63).

Динамика расценивается как положительная. Пациентка отмечает значительное уменьшение чувства натяжения, увеличение подвижности в области рубцов, отсутствие выраженной боли и зуда, улучшение качества сна и возвращение к выполнению профессиональной деятельности.



А

Б

Рис. 63 – Вид рубцов на лице на 60-е сутки от начала применения комплексного консервативного лечения (А). При дерматоскопии (Б) визуализируется более гомогенная структура рубцовой ткани, отсутствие стаза и извитости сосудов, капиллярная сеть патологически не выражена, отсутствуют явления гиперкератоза (Дерматоскоп KaWe Eurolight D30, x10)

Ультразвуковое исследование проводилось всем пациентам в динамике на 10, 30, 60 и 90-е сутки лечения.

Оценивались следующие параметры: толщина эпидермиса, толщина дермы, степень дифференцировки слоев и структурных элементов в коже, гомогенность ткани, расположение волоконных структур, направление и распределение соединительнотканых волокон. Патологические рубцы при исследовании визуализируются как гипоэхогенные области, четко отличающиеся от нормальной кожи. Контрольные замеры толщины структур кожи производились на симметричных неповрежденных здоровых участках кожи самого пациента. Сравнительные данные по толщине слоев кожи в группе исследования показаны в таблице 80.

Таблица 80 – Средние значения эпидермиса и дермы в формирующемся патологическом рубце в группе исследования

Анатомическая область	10-е сутки лечения		30-е сутки лечения		60-е сутки лечения		90-е сутки лечения	
	Эпидермис, мм	Дерма, мм	Эпидермис, мм	Дерма, мм	Эпидермис, мм	Дерма, мм	Эпидермис, мм	Дерма, мм
Передняя брюшная стенка	0,33±0,009	2,46±0,09	0,31±0,009	2,47±0,09	0,25±0,009	2,17±0,09	0,23±0,009	2,06±0,09
Грудь	0,33±0,009	2,46±0,23	0,31±0,009	2,29±0,23	0,25±0,009	2,12±0,23	0,23±0,009	2,05±0,23
Конечности	0,35±0,013	2,48±0,22	0,31±0,013	2,39±0,22	0,26±0,013	2,29±0,22	0,24±0,013	2,18±0,22
Спина	0,39±0,004	2,58±0,18	0,37±0,004	2,37±0,18	0,28±0,004	2,56±0,18	0,27±0,004	2,36±0,18

Сравнение толщины слоев кожи на разных сроках проведения диагностики у пациентов в группе контроля отражены в таблице 81.

Таблица 81 – Средние значения эпидермиса и дермы в формирующемся патологическом рубце в группе контроля

Анатомическая область	10-е сутки лечения		30-е сутки лечения		60-е сутки лечения		90-е сутки лечения	
	Эпидермис, мм	Дерма, мм	Эпидермис, мм	Дерма, мм	Эпидермис, мм	Дерма, мм	Эпидермис, мм	Дерма, мм
Передняя брюшная стенка	0,33±0,009	2,56±0,09	0,33±0,009	2,53±0,09	0,30±0,009	2,44±0,09	0,28±0,009	2,36±0,09
Грудь	0,33 ±0,009	2,56±0,23	0,33 ±0,009	2,54±0,23	0,25 ±0,009	2,45±0,23	0,33 ±0,009	2,35±0,23
Конечности	0,35 ±0,013	2,59±0,22	0,34 ±0,013	2,57±0,22	0,33 ±0,013	2,49±0,22	0,32 ±0,013	2,34±0,22
Спина	0,39±0,004	2,68±0,18	0,37±0,004	2,57±0,18	0,34±0,004	2,56±0,18	0,30±0,004	2,52±0,18

При проведении сравнительной оценки данных толщины эпидермиса и дермы, соотношения слоев и структур кожи в двух группах отмечена явная корреляция с результатами данных оценки по шкалам приложения «Дневник рубца» и «Диспансерной карты раны-рубцы». Достоверно видна эффективность применения ранней противорубцовой терапии в группе исследования в сравнении с контрольной, где большая плотность дермы сохранялась на всем протяжении динамического наблюдения в среднем на 0,24 мм.

При суммировании всех показателей в приложении «Дневник рубца» в четырех временных точках наблюдения явно видно различие в сумме баллов по каждому параметру в целом в группе исследования в сравнении с группой контроля, с учетом того, что необходимо помнить, что чем меньше баллов набирается в сумме, тем лучше результат (табл. 82).

Таблица 82 – Общая оценка по сумме баллов в приложении «Дневник рубца»

Показатель	Группа	
	IB	IB
Размер в ширину	249	272
Размер в высоту	223	234
Цвет	400	446
Пигментация	30	74
Васкуляризация	392	421
Плотность	275	329
Зуд	261	336
Боль	233	285
Чувство натяжения	189	203
Ограничение подвижности	198	279
Эстетический дискомфорт	354	413
Качество жизни	201	236
Сумма баллов в группе по всем параметрам	3005	3528

### Клинический пример

**Пациент Л., 39 лет.** Группа исследования, IB. Обратился на 38-е сутки от момента оперативного вмешательства с жалобами на болезненность, зуд, чувство натяжения и постоянный дискомфорт в области послеоперационной раны. В анамнезе: Хирургическое удаление липомы на спине. Заживление длительное, с воспалением послеоперационного шва, высоким натяжением тканей в области шва (рис. 64). Швы удалены на 12-е сутки.



Рис. 64 – Вид послеоперационной раны на 9-е сутки  
(фото предоставлено пациентом)

При первичном осмотре общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, соматических патологий не выявлено.

Локально: на спине по медиальному краю правой лопатки имеется послеоперационный патологический незрелый рубец (стадия созревания 2–3), ярко-красного цвета, линейной формы с расположением волокон перпендикулярно линиям Лангера. Рубец плотно-эластической консистенции, болезненный, малоподвижный, нерастяжимый, кожа вокруг рубца натянута, значительно не деформирована. Перпендикулярно шву имеются линейные нитевидные рубцы слабогипертрофического характера от швов на коже (рис. 65).

Пациент включен в группу исследования IV, проведено комплексное лечение с применением воздействия на послеоперационный рубец потока холодной плазмы, микроинъекций озонированного физиологического раствора, физиотерапевтических методов и применением топических медикаментозных средств.

Оценка динамики проведена по следующим показателям в программе для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубца» и приложении для мобильных устройств «Дневник рубца»: размер рубца в высоту, размер рубца в ширину, боль, зуд, плотность, цвет, сосудистый рисунок (васкуляризация), чувство натяжения кожи в области рубца, ограничение подвижности в месте расположения рубца, трещины, раны, язвы в области рубца, эстетический дискомфорт, качество жизни.



Рис. 65 – Вид послеоперационного рубца на 38-е сутки после оперативного вмешательства

Сумма баллов, по субъективной оценке, по шкале «Дневник рубца»: до начала лечения – 36 баллов, на 60-е сутки лечения – 27 баллов, на 90-е сутки – 13 баллов (рис. 66), на 120-е сутки – 4 балла.



Рис. 66 – Вид послеоперационного рубца через 90 суток от начала комплексного лечения

Динамика расценивается как положительная. Сформировался нормотрофический эстетичный рубец, не деформирующий окружающие ткани, не вызывающий физического и психологического дискомфорта, растяжимый, смещаемый.

Данные, полученные при анализе показателей мобильного приложения «Дневник рубца» и «Диспансерной карты раны-рубца», УЗИ и дерматоскопии, подтверждаются также оценкой качества жизни пациентов стандартными опросниками SF-36 – анкетой оценки качества жизни, систематически заполняемыми пациентами онлайн в Интернет-пространстве. По данным этих опросников, качество жизни прогрессивно улучшалось или не снижалось в 1,7 раза чаще в группе исследования в сравнении с группой контроля.

Помимо оценки эффективности проводимого лечения, пациенты отмечали сроки получения удовлетворительного результата по субъективной оценке и готовность вернуться к привычному образу жизни, не испытывая психологического и физического дискомфорта от наличия рубца (табл. 83).

Таблица 83 – Анализ сроков завершения основного этапа лечения в связи с получением субъективно удовлетворительного результата

Группа	Количество пациентов	Срок завершения основного этапа лечения, дней		p
		Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
IB (исследования)	65	124,00	119,00–131,00	< 0,001*
IB (контроль)	58	189,00	176,00–200,25	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Согласно полученным данным при сравнении срока завершения основного этапа лечения в зависимости от схемы лечения нами были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни), что отражено на рисунке 67.

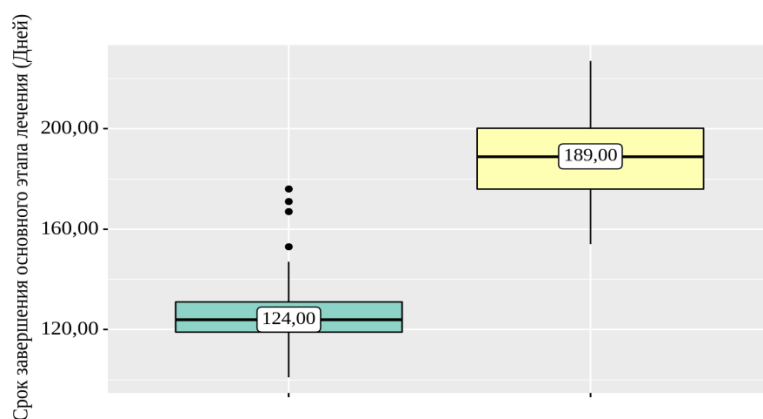


Рис. 67 – Показатели срока завершения основного этапа лечения  
в группах пациентов

По данным динамического наблюдения пациенты группы исследования возвращались к нормальному ритму и образу жизни в среднем на 127-е сутки от начала лечения и на 189-е – в группе контроля, что можно расценивать как сроки завершения основного этапа восстановительного лечения.

Нами был выполнен анализ срока созревания рубцовой ткани в зависимости от проводимого лечения в обеих группах (табл. 84).

Таблица 84 – Анализ срока созревания рубцовой ткани

Группа	Количество пациентов	Срок созревания рубцовой ткани, мес.		p
		Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
IB (исследования)	65	5,00	5,00–6,00	< 0,001*
IB (контроль)	58	7,00	6,00–8,00	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Согласно полученным данным при оценке срока созревания рубцовой ткани в зависимости от схемы лечения (рис. 68) нами были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни).

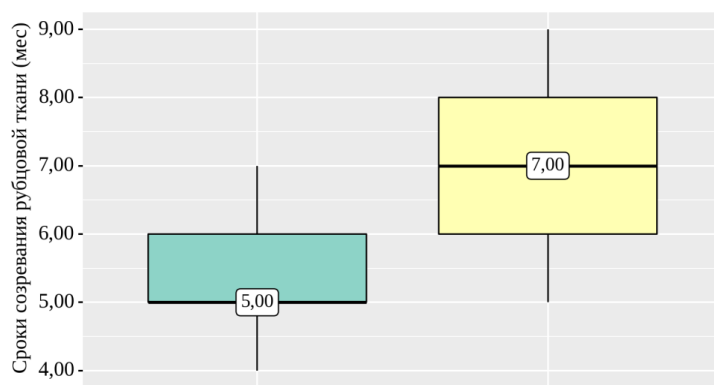


Рис. 68 – Показатели срока созревания рубцовой ткани в группах пациентов

Оценка созревания рубцовой ткани основывалась на анализе таких показателей, как цвет, сосудистый рисунок, боль, при наблюдении в течение 12-ти месяцев. Так, в группе контроля трансформация рубца в среднем завершилась на 7-м месяце, в то время как в группе исследования отмечены стабилизация рубца, его побледнение и исчезновение выраженного сосудистого рисунка и боли уже на 5,2 месяце от начала лечения. В группе исследования сроки созревания рубцовой ткани (переход в 4-ю стадию созревания) были меньше в сравнении с группой контроля в среднем на 2,1 месяца.

Таким образом, применение комплексного лечения патологических рубцов на ранних стадиях созревания с началом лечебных мероприятий в первые три месяца после повреждения показало положительный результат. Оценка длительности восстановительного периода в группе исследования с применением комплекса противорубцовых мер демонстрирует сокращение такового в сравнении с группой контроля в среднем на 65 суток, что позволяет сократить срок нетрудоспособности и расходы на реабилитацию и восстановительное лечение пациентов. Оценка динамики качества жизни также свидетельствует об эффективности предложенного комплексного лечения патологических рубцов. На восстановление качества жизни и отсутствие беспокойства из-за рубца указывают 72,3% пациентов из группы исследования и только 41,1% – из группы контроля, где проводилось физиотерапевтическое лечение с компрессионной терапией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение избыточных патологических рубцов и их последствий в виде рубцовых деформаций на данный момент по-прежнему является одним из актуальных из нерешенных вопросов хирургии, травматологии и реконструктивной хирургии. По данным исследований [104, 250], ежегодно у более чем 100 миллионов человек на планете после травм и хирургических манипуляций развиваются патологические рубцы. Согласно последним данным, частота патологического рубцевания после оперативных вмешательств составляет от 40 до 70% [60; 198], а после ожогов – 33–91% [87, 270].

Косметическое несовершенство патологических рубцов в месте травмы или операции оказывает значительное влияние на социализацию, адаптацию в обществе и качество жизни пациента. Неэстетичные рубцы ведут к физиологическому и психологическому дискомфорту пациентов. Развитие выраженных грубых рубцов часто приводит к нервно-психическим расстройствам и даже развитию нетрудоспособности. Профилактика роста патологических рубцов после травм и операций, и их своевременная и эффективная коррекция являются значимой медико-социальной проблемой [52, 86, 110, 274, 327].

Анализ литературных данных и выполненное исследование показали, что, несмотря на постоянно совершенствующиеся методы профилактики и лечения патологических избыточных рубцов, вопрос о своевременном и целенаправленном воздействии на раны и их последствия остается крайне актуальным и на данный момент нерешенным [48].

С учетом высокой актуальности данной темы целью настоящей работы было улучшение результатов лечения пациентов с хирургическими патологиями, травмами и ожогами путём выявления риска развития патологического рубцеобразования и персонализированного применения противофиброзных лечебно-профилактических комплексов, повышающих качество жизни больных в разных возрастных группах.

Проведены следующие основные этапы исследования:

1. Исследованы факторы риска развития патологических рубцов, на основании выделения основных из которых разработана «Шкала оценки риска развития патологических рубцов» в виде программы для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №202161420 от 19.03.2021).

2. Проведено определение риска развития патологических рубцов у пациентов, обращающихся с ранами травматического характера, ожоговой травмой, патологиями хирургического профиля, требующими оперативного лечения.

3. В группах риска развития патологических рубцов проведено определение эффективности комплекса интраоперационной профилактики развития патологических рубцов.

4. Для проведения персонифицированного амбулаторного наблюдения пациентов после оперативных вмешательств и травм, контроля заживления и развития рубцов разработаны программа для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубца» и приложение для мобильных устройств «Дневник рубца».

5. Определена эффективность комплексной схемы лечения уже формирующихся незрелых патологических рубцов у пациентов, обратившихся с последствиями травм и оперативных вмешательств.

В ретроспективное исследование по выявлению риска развития патологического рубца включено 100 пациентов 12–55 лет обоего пола, у которых после перенесенных операций и травм формировались нормотрофические и патологические рубцы.

Общее количество пациентов на этапе исследования риска развития патологических рубцов, включая ретроспективный анализ, – 439 человек. Из них в группу риска развития патологического рубцеобразования включены 168 пациентов с ожоговой травмой и планируемые и проведенными оперативными вмешательствами с наличием риска развития патологических рубцов. В группы лечения пациентов после перенесенных травм и хирургических вме-

шательств вошли 123 пациента с послеоперационными и посттравматическими незрелыми патологическими рубцами (до 3 месяцев с момента получения раны). Возрастные группы от 12 до 55 лет обоего пола. Средний возраст пациентов составил  $29,7 \pm 0,3$  лет. Пациентов женского пола было 202 (52,2%), мужского – 189 (47,8%).

Основными причинами обращения были:

- хирургические заболевания и травмы, требующие оперативного вмешательства;
- термические и химические ожоги 2–3 степени до 30% п.т. не более 3 суток от момента получения травмы;
- послеоперационные рубцы, вне зависимости от расположения, заживление первичным или вторичным заживлением без наличия на момент включения инфекционного воспаления и диастазов ран;
- патологические избыточные рубцы после травм на всех участках тела на ранних этапах созревания до 3 месяцев после повреждения;
- ожоги 2–3 степени площадью до 30% п.т. в стадии завершённой эпителизации и реконвалесценции с признаками развития патологических рубцов.

Распределение пациентов по группам в исследовании на всех этапах изображено на рисунке 1.

Выявление риска развития избыточного рубца у пациента после травмы или операции является процессом довольно трудоемким и редко применяется в практическом здравоохранении, в то время как определение такого риска приводит к снижению затрат на дальнейшее лечение и реабилитацию пациентов, в том числе временных, снижает риск инвалидизации и ухудшения качества жизни.

Пациенты, 100 человек, включаемые в исследование как ретроспективно, так и проспективно распределялись по группам на основании проводимого исследования.

Группа IA (основная) – состоящая из 50 пациентов с уже сформированными патологическими рубцами после перенесенных травм, включая ожоговые поражения, и оперативных вмешательств. Возраст 12–55 лет. Группа IIА (контроля) – 50 пациентов с развившимися после перенесенных оперативных вмешательств и ожоговых травм нормотрофическими рубцами в возрасте от 12 до 55 лет обоего пола.

Проведено изучение анамнестических данных, сравнительный анализ лабораторных данных, включая группы крови, описания соматического статуса, семейного анамнеза, видов проведенного лечения, включая хирургическую тактику и динамику заживления с целью выявления наиболее достоверных критериев риска. Для подтверждения достоверности выделенных критериев дополнительно проводилось исследование белкового профиля у пациентов с патологическими рубцами.

При изучении групп IA и IIА отмечены следующие значимые особенности: среди пациентов с патологическим рубцеобразованием преобладали люди в возрасте до 18 лет – 36 (72%). При этом умеренное рубцеобразование диагностировано у 15 (30%) человек, выраженное – у 21 (42%). Среди наблюдаемых после операций и травм пациентов в возрасте старше 18 лет умеренное рубцеобразование установлено в 6 (12%) случаях, выраженное – в 8 (16%). Таким образом, риск развития избыточного рубцеобразования существенно выше в молодом и детском возрасте ( $p < 0,05$ ).

На основании полученных данных по отдельным критериям оценки риска была разработана «Шкала оценки риска развития патологических рубцов» в виде программы для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №202161420 от 19.03.2021).

У каждого из 50 пациентов основной группы было выявлено разное количество маркеров патологического рубцевания. Отдельно оценивали риски общесоматические (пункты 1–15) и по раневым факторам (пункты 16–20). Затем факторы риска по обеим группам суммировались. На основании полученных данных определены условные степени риска развития патологических

рубцов: минимальный риск – 1–6 баллов, средняя степень – 8–14, высокая степень – 15–20 баллов. Отсутствие риска развития патологических рубцов предполагает в свою очередь отсутствие вышеописанных факторов и 0 баллов по шкале. Проведение профилактики развития патологических рубцов показано при всех случаях выявления риска. Проведена оценка чувствительности и специфичности «Шкалы оценки риска развития патологического рубца с использованием статистического анализа в программе StatTech v. 2.6.1. с помощью ROC-анализа, определения критерия Стьюдента, и площадь под ROC-кривой составила  $0,663 \pm 0,048$  с 95% ДИ: 0,568–0,758. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Чувствительность и специфичность «Шкалы оценки риска развития патологического рубца» составили 62,5% и 66,4% соответственно.

Использование данной шкалы позволяет значительно сократить трудовые и временные затраты на выявление риска развития патологического рубца уже во время первичного осмотра и получения данных общего обследования пациента перед операцией и соответственно выбрать тактику лечения, изначально включающую специфическую профилактику. Всего в программу внесено 439 пациентов, из них в группу риска включено 168 (38%) пациентов, имевших умеренный (8–14 баллов) и высокий (15–20 баллов) уровень риска.

В исследование эффективности комплексной интра- и послеоперационной профилактики включены пациенты, у которых выявлен риск средней и высокой степени развития патологических рубцов, всего 168 пациентов. Они разделены на две равнозначные по возрасту и полу группы.

Группа IB (исследования) – 87 пациентов.

Группа IIB (контрольная) – 81 пациент.

В обеих группах пациенты разведены по подгруппам на основании вида обращения:

Группа IB1 (исследования) – 42 пациента с ожоговой травмой

Группа IIB1 (контрольная) – 39 пациентов с ожоговой травмой.

Группа ИБ2 (исследования) – 45 пациентов с ранами различной этиологии и предстоящими оперативными вмешательствами.

Группа ИБ2 (контрольная) – 42 пациента с ранами различной этиологии и предстоящими оперативными вмешательствами.

Исходя из современных тенденций и мирового опыта применения методов стимуляции заживления с использованием безопасных и доступных методик, мы разработали методику интраоперационной и послеоперационной профилактики патологического избыточного рубцеобразования в зоне повреждения, основанную на применении физических и биологических факторов стимуляции регенерации и видов закрытия раны.

Всем пациентам с ожоговой травмой проводилась идентичная системная терапия с применением антибактериальной терапии, инфузионной терапии, дезинтоксикационной, противошоковой, симптоматической, обезболиванием и противовоспалительной, антигистаминной, нутритивной поддержкой соответственно тяжести травмы и общесоматическому статусу.

В ИБ1 группе – исследования, составившей 42 пациента, применялся метод стимуляции регенерации и, как следствие, ранняя профилактика роста патологического рубца, с использованием потока холодной плазмы и ОТА во время и после оперативного лечения. С 3-х по 9-е сутки от момента получения травмы выполнялась некрэктомия путем иссечения некротических тканей хирургическим скальпелем, тангенциальное иссечение грануляций при их наличии, иссечение краев раны, с одномоментной аутодермопластикой с интраоперационной стимуляцией регенерации с применением концентрированной ОТА внутридермальным введением по периферии раны. Перед укладкой и адаптацией лоскута раневое ложе обрабатывается оставшимся в пробирке раствором ОТА. Далее проводится интраоперационная стимуляция регенерации с применением потока холодной плазмы путём обработки всей поверхности раны, с запаиванием краев трансплантата и здоровой кожи (биосварка).

Особенностями и новизной данного метода является использование сочетания введения ОТА и аутодермопластики с последующей обработкой потоком холодной плазмы и запаиванием краев лоскутов и здоровой кожи по принципу биосварки, способ введения ОТА (со стороны раны), создание подложки из плазмы для донорского лоскута, забор лоскута на глубину 0,2 мм – стандарт составляет 0,3–0,4 мм («Способ аутодермопластики расщепленным кожным лоскутом для восстановления кожного покрова при ожогах». Патент РФ на изобретение №2753136 от 11.08.2021).

Цель применения именно такого сочетания методик – за счет забора более поверхностного (тонкого) лоскута сократить срок заживления донорской раны; за счет стимуляции регенерации ОТА и холодной плазмой ускорить приживание трансплантата со снижением риска развития патологических рубцов; за счет глубокого иссечения грануляций минимизировать рост патологических избыточных рубцов в зоне трансплантации. При этом с учетом использования аутоплазмы и холодной плазмы и аутодермотрансплантатов применение данного метода не влечет аллергических и других иммунных реакций, угрожающих здоровью и жизни пациента состояний.

Во второй группе – контроля, состоявшей из 39 пациентов, выполнялось традиционное закрытие раны аутодермопластикой свободным расщепленным лоскутом толщиной 0,3–0,4 мм в период с 3-х по 9-е сутки от момента получения травмы после некрэктомии с закрытием раны. Донорская рана и зона трансплантации укрываются раневым сетчатым покрытием Воскопран и сухими стерильными марлевыми повязками, так же как и в группе исследования.

Пациенты из группы риска с патологией брюшной полости и травмами туловища и конечностей составили две группы: исследования – 45 человек и контрольную – 42 пациента. Предоперационная подготовка, общесоматическая терапия, методы обезболивания и общей анестезии в обеих группах были идентичны и соответствовали основной причине оперативного вмешательства и его виду.

В IB2 группе, исследования, оперативное лечение выполнялось с использованием метода применения холодной плазмы и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с целью за счет создания благоприятных для заживления условий и аутостимуляции репаративной регенерации сократить срок заживления послеоперационной раны и снизить риск развития патологического рубца.

Особенностью данного метода является использование сочетания введения ОТА и швов с обработкой краев холодной плазмой, способ введения ОТА (со стороны раны по схеме), создание прослойки из плазмы в раневом канале и биосварка краев кожи холодной плазмой после применения техники наложения швов, позволяющей минимально травмировать ткани и соответственно снизить риск развития грубого рубца за счет уменьшения зоны повреждения.

II группа – контроля. Пациентам выполнялось традиционное завершение операции: гемостаз с использованием диатермокоагуляции или других традиционных методик, закрытие раны кожными швами с использованием атравматических методик. Все операционные техники соответствовали стандартам закрытия ран соответственно патологии и травмы, месту расположения раны, возрасту и индивидуальным особенностям.

Применяемая профилактика развития патологических рубцов в группе риска показала себя как эффективная и простая в применении, не требующая дорогостоящего оборудования и затрат времени на проведение, не влекущая рисков для жизни и здоровья. Такой вариант профилактики может применяться как в многопрофильных стационарах, так и в специализированных медицинских учреждениях с высокотехнологичными видами помощи.

При сравнительном анализе данных заживления ран у пациентов всех групп профилактики и контроля получены следующие результаты:

Применение ОТА в сочетании с обработкой раны потоком холодной плазмы улучшает заживление за счет различных факторов роста и цитокинов, секретлируемых из  $\alpha$ -гранул тромбоцитов. Проведен анализ показателей активности экстрацеллюлярного (внеклеточного) матрикса в периферической

крови. При этом экспрессия TGF- $\beta$  динамически возрастает в IB группе, что говорит о белковосинтетической активности фибробластов и цитокинов, в сравнении с ПБ группой, где наблюдается достоверное снижение уровня TGF- $\beta$  ( $p=0,038$ ). Показатель EGF динамически возрастает во ПБ группе, что возможно расценивать как фактор развития патологического рубцевания, так как в IB группе нет скачков роста эпителия с возможным образованием избыточной соединительной ткани.

Проведенный статистический анализ по методике Кокса – Мантеля выявил достоверные различия в исходах проведения профилактики у пациентов изучаемых групп ( $p=0,0110$ ). Наиболее значимым показателем, оцениваемым в первую очередь, являются сроки заживления раны. При анализе средних сроков заживления ран в группе IB1 пациентов с ожоговой травмой отмечено наступление стойкой эпителизации с приживлением трансплантата в среднем на  $9\pm 0,04$  сутки в сравнении с контрольной ПБ1 группой, где заживление ран отмечено на  $12\pm 0,01$  сутки. В группе IB2 хирургических вмешательств, где раны ушивались кожными швами наглухо с применением методов стимуляции ОТА и потоком холодной плазмы, заживление отмечено на  $7\pm 0,2$  сутки, при этом в группе контроля эти сроки удлинялись до  $10\pm 0,03$  суток. У пациентов исследуемой группы эпителизация наступала в среднем на 3,1 суток раньше, чем у пациентов группы контроля.

Проведенное в ограниченной выборке в группах ИГХ-исследование с определением количественного показателя экспрессии CD34 и CD105 как факторов адгезии и межклеточного сцепления показало различия между группами ( $p<0,05$ ). Преобладание показателя экспрессии CD34 и CD105 во ПБ группе свидетельствует о быстром фиброгенезе ( $35\pm 1,2\%$  и  $27\pm 1,4\%$ ), что в клиноморфологическом проявлении наблюдается при гипертрофических рубцах, где, помимо активных фибробластов, выявляется высокое количество лимфоцитов и макрофагов, которые являются основными источниками фиброгенных цитокинов. Экспрессия CD140b является показателем активности рецептора- $\beta$  фактора роста, выделяемого тромбоцитами. Во ПБ группе показатель ниже, чем в

ИБ группе ( $p < 0,05$ ). Экспрессия CD140b, сконцентрированная вокруг сосудов, во всех исследуемых группах преобладает в сетчатом слое дермы. Показатель PDGFs, который играет роль в заживлении ран и действует как хемоаттрактант для фибробластов, снижен во ИБ группе ( $41 \pm 2,5$  %) исследования. Экспрессия PDGFs высокая и преобладает в сосочковом слое дермы в обеих группах наблюдения. В наблюдаемых группах при ожогах экспрессия показателей синтетической активности повышена, что характеризует гиперпластический тип фиброгенеза с высокой степенью развития патологических рубцов. При этом CD34 и CD105 значительно снижены в ИБ1 группе, что, несомненно, можно расценивать как показатель эффективности применения ОТА в сочетании с холодным плазменным потоком. Во ИБ1 группе CD34 и CD105 преобладают в сосочковом слое дермы, что может сказать об образовании гипертрофических рубцов с узловыми элементами.

Важным показателем эффективности проводимого комплекса профилактических интраоперационных мероприятий являются сроки заживления ран и снятия швов, также наличие признаков воспаления в области раны в течение более чем 5 суток после оперативного вмешательства, что может свидетельствовать либо об инфекционном процессе, либо о развитии патологического рубца.

По данным проведенного анализа результатов профилактики в сравнении с группой контроля получено значимое снижение частоты развития патологических рубцов в группе риска: в группе ИБ формирование патологического рубца происходило реже (рубец развился у 12 (14,0%) пациентов), чем в контрольной группе ИБ, где развитие избыточного рубца зафиксировано у 36 (44,0%) пациентов. Приведенные различия являлись статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Частота развития рубца в группе ИБ была выше в 4,9 раза по сравнению с группой ИБ, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,328–10,455). Наиболее часто рубцы развивались у пациентов от 12 до 18 лет, а изучаемый показатель снижался с увеличением возраста.

На данный момент крайне актуальным остается вопрос преемственности на различных этапах лечения и реабилитации пациентов с травмами и операциями, особенно с развивающимися избыточными рубцами и деформациями. Диспансеризация таких больных не является системой, и зачастую пациент остается без специализированной помощи на этапе амбулаторного лечения и без соответствующего его случаю курса реабилитации.

Для реализации послеоперационного ведения пациентов с ранами и рубцами применяли разработанную программу для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубцы» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020661221 от 18.09.2020). Данная программа устанавливалась на любой персональный компьютер.

Программа для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубцы» позволяла врачу отслеживать динамику реабилитационного периода, восстановления после травмы или оперативного вмешательства, развития рубца, эффективность лечения с возможностью изменять назначения по мере необходимости.

Информация, вносимая в карту, соответствует таковой при заполнении стандартной медицинской документации, включает персональные данные, жалобы, анамнестические данные, характеристики выполненного хирургического лечения и данные раннего послеоперационного периода, категорию риска, вносимую из программы «Шкала оценки риска развития патологического рубца».

На основании применяемых критериев оценки процесса заживления и формирования рубца в зоне повреждения проводили оценку по каждому параметру с градацией в баллах от 0 до 4 (0 – отсутствие признака, 4 балла – максимально выраженный признак). По сумме баллов программа автоматически выстраивала динамическую кривую графика.

Разработана программа для ЭВМ в виде приложения для мобильных устройств «Дневник рубца» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019666850 от 16.12.2019), предназначенного для персонализированного дистанционного наблюдения пациентов после травм и

оперативных вмешательств с развивающимися патологическими рубцами и в процессе заживления ран. Заполнялся дневник еженедельно, до полного созревания рубца или до достижения желаемого эффекта в лечении (12–18 месяцев). При возникновении необходимости в очной консультации врач приглашал пациента на прием в личном чате приложения. Самостоятельное ведение пациентом «Дневника рубца» позволило не только вовлечь пациента в процесс лечения и реабилитации, но и мотивировать его к контролю своего здоровья и выполнению рекомендаций врача.

Параметры, по которым происходит оценка в приложении «Дневник рубца» идентичны таковым в программе «Диспансерная карта раны-рубцы», дополнительно пациент прикрепляет еженедельно фото раны или рубца. Врач оценивает динамику как по баллам, выставленным в параметрах, так и по графическому отображению и фотографическому изображению. Кроме того, параметры, оцененные в 3–4 балла, отражаются в красном цвете при открытии карты пациента, что дает возможность обратить внимание на отсутствие динамики или отрицательный эффект.

Разработанные комплексы программ для ЭВМ для персонифицированного динамического наблюдения пациентов имеют режим совместимости и дают возможность внесения данных пациента из «Дневника рубца» в «Диспансерную карту раны-рубцы» по каждому пациенту. Это позволяет врачу быстро и качественно получить полную информацию о пациенте, отраженную в графическом и числовом виде динамику по основным показателям реабилитационного и восстановительного периодов. Также на основании полученных данных врач имеет возможность скорректировать программу лечения или профилактики, имея доступ ко всем назначениям данного пациента.

Статистический анализ на 60-е сутки после оперативного лечения с проведением профилактики выраженности зуда, являющегося признаком интенсивного роста рубцовой ткани, выявил следующее: отсутствие зуда (0 баллов) – в исследуемой группе определялось у 26 (29,90%) пациентов, а в группе контроля – только у 3 (3,70%); зуд, не меняющий качество жизни (1 балл) – у 59

(67,80%) и 50 (61,70%) пациентов соответственно; легкий зуд, усиливающийся в ночное время (2 балла), отмечен у 20 (24,70%) пациентов контрольной группы, в исследуемой – данной оценки не зарегистрировано; постоянный зуд, купируемый приемом противозудных препаратов (3 балла): исследуемая группа – 2 (2,30%) пациента, 8 (9,90%) пациентов группы контроля; постоянный некупируемый зуд (4 балла) не отмечен в изучаемых группах.

Проведена оценка подвижности тканей и самого рубца в зоне оперативного вмешательства: так, на 60-е сутки отсутствие ограничения подвижности в исследуемой группе ИБ (0 баллов) регистрировалось у 58 (66,7%), а в контрольной ПБ – у 34 (42,0%) пациентов, на 90-е сутки – у 62 (71,3%) и 34 (42,0%) пациентов, на 180-е сутки – у 67 (77,0%) и 34 (42,0%) пациентов соответственно. Незначительное, практически неощущаемое ограничение подвижности в суставе или на участке тела (1 балл) у пациентов группы ИБ на 60-е сутки отмечено у 15 (66,70%) пациентов, а в группе ПБ – у 24 (29,6) пациентов. На 90-е сутки установлено, что оценку в 1 балл имели 22 (25,3%) и 8 (34,60%) соответственно, а на 180-е сутки – 1 (1,1%) и 9 (11,1%) пациентов. Оценка в 2 балла на 60-е сутки отмечена у 14 (16,1%) пациентов исследуемой группы и у 19 (23,5%) – контрольной, на 90-е сутки – у 3(3,4%) и 19 (23,5%), на 180-е – 3 (3,4%) и 19 (23,5%) пациентов. Данный показатель отражает развитие патологического рубца и является причиной снижения качества жизни и постоянного дискомфорта.

Проведенный статистический анализ динамики субъективных показателей в процессе заживления раны и восстановительного периода показал, что на фоне проведенных комплексных профилактических мер у пациентов группы ИБ была меньшая выраженность болевого синдрома, зуда и чувства натяжения, ограничение подвижности. При этом значимые различия регистрировались с 60-х суток наблюдения.

Анализ качества жизни на 90-е и 180-е сутки после травмы позволил установить, что наличие следа от оперативного вмешательства на теле никак не влияет на качество жизни на 90-е сутки у 5 (5,70%) пациентов группы ИБ.

На 180-е сутки у 62 (71,30%) и 33 (40,70%) пациентов соответственно была определена максимальная оценка качества жизни. Оценка качества жизни в 1 балл определялась на 90-е сутки у 82 (94,30%) пациентов группы IB, а в группе IB – у 79 (97,50%) пациентов, в то время как данный показатель в изучаемых группах на 180-е сутки составил 23 (26,40%) и 30 (37,00%) пациентов соответственно. Оценка в 2 балла определена на 90-е сутки только у 2 пациентов контрольной группы, в то время как на 180-е сутки – у 2 (2,30%) пациентов исследуемой группы и 16 (19,80%) в контрольной. Следует отметить, что на 180-е сутки отмечена оценка качества жизни в 3 балла у 2 (2,50%) пациентов контрольной группы IB и ни у одного пациента группы IB.

В исследование эффективности комплексного лечения патологических рубцов на ранних сроках созревания рубцовой ткани включено 123 пациента с развивающимися рубцами после хирургического лечения, обоего пола в возрасте от 12 до 55 лет.

Группа IB (основная) – 65 пациентов.

Группа IB (контрольная) – 58 пациентов.

Для включения пациентов в исследование проведено определение признаков развития у них после оперативного вмешательства или травмы именно патологического вида рубца. Учитывался комплекс факторов, основанных на данных субъективных и объективных, получаемых при осмотре и опросе пациента, данных ультразвуковой диагностики и дерматоскопии.

При объективном осмотре критериями наличия формирующихся патологических рубцов и необходимости начала лечения являются в первую очередь сохраняющиеся на фоне заживления признаки воспаления, отек, выраженную сосудистую сетку в зоне заживления, гиперемию и повышенную чувствительность или болезненность при пальпации, уплотнение и инфильтрацию кожи. Ультразвуковая картина формирующихся гипертрофических рубцов имела некоторые характерные признаки, становившиеся более выраженными по мере роста и созревания рубца соответственно срокам. Эпидермис в

зоне формирующегося рубца был довольно гомогенным по своей гиперэхогенной структуре, так же как наблюдается и в норме, при этом толщина эпидермиса была больше (в среднем  $0,46 \pm 0,19$  мм). Непосредственно зона роста и развития рубца была расширена (от 1,96 до 4,17 мм), эхогенность определялась как средняя, структура рубцовой ткани определялась как неоднородная масса с неравномерным распределением соединительнотканых волокон в ней. При наличии признаков роста патологического рубца пациент включался в исследование.

В группе IV проведено комплексное лечение формирующихся патологических рубцов с использованием схемы, включающей обработку рубца потоком холодной плазмы, микроинъекции озонированного физиологического раствора в рубцовую ткань по периферии, электро- и ультрафонофорез, применение топической мази триамцинолона ацетонида 0,1% (Фторокорт), ношение давящей эластической повязки, применение топического геля, содержащего алантоин, цепалин и гепарин, а также аппликаций на область рубца из смеси раствора диметилсульфоксида и гиалуронидазы в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения 64 УЕ на одно разведение, а 58 – пациентов составили группу контроля IV, им проводилось лечение патологических избыточных рубцов с применением топического силиконового геля, ношением давящих пластырей и комплексом физиотерапии 1 раз в 2,5 месяца.

Комплекс назначался с учетом индивидуальных особенностей пациентов и динамики роста и созревания патологического рубца, а также причины его развития и площади.

Все данные пациента вносились врачом в амбулаторную карту «Раны-рубцы».

Эффективность применения комплексного консервативного лечения в двух группах определялась с использованием шкалы оценки рубцового процесса, параметров приложения для мобильных устройств «Дневник рубца» и

«Диспансерной карты раны-рубцы», данных УЗИ и дерматоскопии рубца в динамике.

Произведена сравнительная оценка эффективности лечения рубца по следующим основным критериям: размер рубца в ширину, размер рубца в высоту, цвет рубца, пигментация в зоне рубца, сосудистый рисунок по степени его выраженности и застойным явлениям, плотность рубца, наличие зуда, боли, чувства натяжения кожи в области рубца, ограничение подвижности тканей и части тела, наличие трещин, язв и ран на рубце, эстетический дискомфорт и качество жизни.

Данные, полученные при анализе показателей мобильного приложения «Дневник рубца» и «Диспансерной карты раны-рубцы», УЗИ и дерматоскопии, подтверждаются также оценкой качества жизни пациентов стандартными опросниками SF-36 – анкетой оценки качества жизни, систематически заполняемыми пациентами самостоятельно. По данным этих опросников, качество жизни прогрессивно улучшалось или не снижалось в 1,7 раза чаще в группе исследования в сравнении с группой контроля.

По результатам анализа динамики качества жизни, в исследуемой группе IB уже на 60-е сутки комплексного лечения 29 (44,6%) пациентов, а на 180-е сутки – уже 47 (72,3%) отмечают отсутствие ухудшений качества жизни (0 баллов), у 26 (40,0%) на 60-е сутки и у 17 (26,2%) на 180-е сутки отмечено незначительное снижение качества жизни (1 балл) на фоне проводимого лечения ( $p < 0,001$ ). При этом в группе контроля IB на 60-е сутки отсутствие снижения качества жизни отмечено только у 18 (31,0%) пациентов, а на 180-е сутки – у 24 (41,4%) пациентов. Незначительное снижение (1 балл) зафиксировано у 25 (43,1%) на 60-е сутки и у 21 (36,2%) пациента ( $p = 0,009$ ) – на 180-е. Более значимые показатели снижения качества жизни (2 балла) сохранялись к 180-м суткам у 1 (1,5%) пациента группы IB и у 11 (19,0%) пациентов группы IB. На качество жизни пациентов существенное влияние оказывают субъективные ощущения, особенно зуд, характерный для всего времени созревания

рубца, вплоть до 4 стадии зрелости. На фоне применения комплексного лечения через три месяца отмечена значимая положительная динамика в группе IB, где 62 (95,4%) пациента оценивали выраженность зуда в 0 баллов, и только у 3 человек (4,6%) выраженность зуда зафиксирована как уменьшившаяся, но сохраняющаяся в 1 балл, на 2 балла ни один пациент группы исследования зуд не оценил. В группе контроля IB 23 (39,6%) пациента также перестали отмечать наличие жалоб на зуд, который сохранялся умеренным у 29 (50,0%) пациентов и беспокоил значимо 6 (10,4%) пациентов (различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )).

Сравнительный анализ высоты рубца на 90-е сутки послеоперационного периода показывает, что у пациентов группы IB оценка в 1 балл (до 0,2 см – слегка возвышается над уровнем здоровой кожи) отмечена у 41 пациента (63,1%), в группе IB – у 22 (37,9%) пациентов, оценка в 2 балла (0,2–0,4 см над уровнем здоровой кожи) у 24 (36,9%) и 34 (58,6%) соответственно, а оценка в 3 балла (0,4–0,6 см над уровнем здоровой кожи) у пациентов группы IB не отмечена, тогда как в контрольной группе IB она установлена у 2 (3,4%) пациентов. Различия между группами являлись статистически значимыми ( $p = 0,011$ ).

Анализ интенсивности цвета рубца как индикатора степени созревания на 60-е сутки от начала лечения показал снижение интенсивности окраски у 53 (81,5%) пациентов в группе IB, а в группе IB – у 29 (50,0%) пациентов; умеренное посветление рубца (2 балла) отмечено у 8 (12,4%) и 17 (29,3%) пациентов соответственно; при этом рубцы оставались интенсивной окраски, оцененной в 3 балла, у 4 (6,2%) пациентов группы IB и 11 (19,0%) пациентов группы IB, а оценка в 4 балла верифицирована у 1 пациента (1,7%) группы контроля. Были установлены существенные статистически значимые различия ( $p = 0,003$ ). При оценке подвижности рубца значимые различия отмечены через 3 месяца от начала лечения в группах. В группе IB 48 (73,8%) пациентов отмечают отсутствие ограничения подвижности кожи и участка тела в зоне роста

рубца в сравнении с группой ПВ (контроля), где только у 24 (41,4%) отсутствуют подобные жалобы (различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )). Анализ степени васкуляризации рубца показал статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), подтверждающие, что предложенная комплексная схема позволяет уменьшить патологическую сосудистую сеть в рубцовой ткани и предотвратить ее сохранение в рубце дольше физиологических норм созревания. Так, на этапе достижения зрелости по срокам – 180-е сутки – капиллярная сеть не визуализировалась (0 баллов) у 62 (95,4%) пациентов группы ИВ и только у 35 (60,3%) наблюдаемых из группы ПВ.

В целом пациенты группы исследования демонстрируют более быстрое восстановление трудоспособности и исчезновение психологического и физического дискомфорта в сравнении с группой контроля. Оценивалось уменьшение сроков созревания рубцовой ткани, сопровождающееся исчезновением боли, уменьшением физического дискомфорта и изменением цвета рубца. В группе исследования сроки созревания рубцовой ткани (переход в 4 стадию созревания) были меньше в сравнении с группой контроля в среднем на 2,1 месяца (в группе контроля ПВ окончательная трансформация рубца в среднем завершалась на 7-м месяце, в то время как в группе исследования ИВ – на 5,2 месяце от начала лечения).

Проведение лечения избыточных рубцов на ранних стадиях созревания с использованием многокомпонентного комплекса доказало свою эффективность в сравнении с традиционно принятыми методами лечения патологических рубцов.

Подход к проблеме патологических рубцов должен быть персонифицированным, учитывая возможность выявления групп риска развития избыточных рубцов после травм и операций. Использование программы «Шкала определения риска развития патологических рубцов» позволяет в короткие сроки в процессе первичного обследования пациента определить степень риска развития патологического рубцеобразования и провести комплексную профилактику. Применение методов биологического и физического воздействия на рану

во время хирургического вмешательства с целью стимуляции регенерации и предотвращения избыточного роста рубцовой ткани позволило сократить сроки стационарного лечения и восстановительного периода, снизить затраты на реабилитацию и лечение рубцов в послеоперационном периоде.

Применение комплексного лечения патологических рубцов на ранних сроках их созревания позволило сократить сроки реабилитационного и восстановительного периодов после травм и оперативных вмешательств.

Пациент-сберегающие технологии с применением дистанционных методов наблюдения пациентов после травм, хирургических вмешательств и в период реабилитации позволили повысить мотивацию пациентов к лечению, уменьшили нагрузку на врача.

Таким образом, разработанные схемы выявления предрасположенности к патологическому избыточному рубцеобразованию, методы профилактики и лечения патологических рубцов, программы для динамического гибридного наблюдения пациентов являются эффективными и могут быть рекомендованы к широкому клиническому применению.

## ВЫВОДЫ

1. На основании проведенного исследования отмечается более высокая частота развития патологических рубцов в подростковом возрасте. При сравнении частоты развития избыточных рубцов в возрастных группах 12-18 лет отмечено более частое их возникновение (в 46,3%) по отношению к 15,4% в группе 31-55 лет.

2. Разработанная программа для персональных компьютеров «Шкала оценки риска развития патологического рубца» является достоверной и информативной, удобной в клиническом применении. Среди больных со сформированными патологическими рубцами, у 66,0% выявлено более 15 маркеров патологического рубцевания, 26,0% имели от 8 до 14 факторов риска, и только у 8,0% диагностировано менее 5 триггеров избыточного рубцеобразования. При этом наличие 6 и более баллов (маркеров) идентифицировалось как наличие риска развития патологического рубца. Схема заполняется при сборе анамнеза и осмотре до операции.

3. Концептуальная тактика хирургического закрытия ожоговых и операционных ран с применением методов физического и биологического стимулирования заживления является эффективной в качестве способа профилактики развития патологических рубцов, что подтверждено сравнительным анализом сроков заживления в группах исследования и контроля в среднем 6-8 суток и 9-12 суток соответственно.

4. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в сочетании с воздействием потоком холодной плазмы в ранней профилактике рубцовообразования приводит к стабилизации синтеза факторов роста, особенно TGF- $\beta$ , что способствует заживлению с формированием более физиологического нормотрофического рубца. Отмечаются активация нормальных фибробластов, снижение интенсивности уровня воспаления в зоне повреждения, стабилизация синтеза экстрацеллюлярного матрикса, стимуляция физиологической вас-

куляризации раны. Это приводит к более быстрому и физиологичному заживлению и снижению риска развития избыточного патологического рубца, что подтверждается сравнительным анализом частоты развития избыточного патологического рубца в группах исследования и контроля (13,8 и 44,4%).

5. Разработанный диагностический комплекс позволяет выявить развитие патологического рубца в месте повреждения уже на ранних стадиях (1-2-я стадия созревания вплоть до 30-х суток), не требует использования дорогостоящего оборудования и специальных навыков у врача, может проводиться параллельно первичному обследованию как в условиях стационара, так и амбулаторно. Основными критериями наличия роста патологического рубца являются: уплотнение тканей в зоне оперативного вмешательства или травмы, выраженный сосудистый стаз (стойкая гиперемия и цианотичность), патологическая извитость сосудов, отек и повышенная чувствительность в зоне заживления, утолщение и изменение соотношения толщины слоев кожи, неравномерное расположение волокон (по данным УЗИ), выраженная сосудистая сетка с признаками стаза и расширение сосудов, неструктурированное расположение волокон по всей ширине и длине места заживления с распространением за его пределы (по данным дерматоскопии).

6. Разработанная тактика комплексного лечения патологических рубцов на ранних этапах созревания с применением медикаментозных и физических форм воздействия показала себя как эффективная и простая в применении, доступная на амбулаторном этапе ведения пациентов после травм и операций, что подтверждается более выраженной позитивной динамикой качества жизни пациентов в группе исследования. Важным показателем эффективности, предложенной схемы является уменьшение сроков созревания рубцовой ткани и стабилизации рубца, сопровождающееся исчезновением боли, уменьшением физического дискомфорта, изменением цвета рубца, исчезновением выраженного сосудистого рисунка.

7. Анализ эффективности разработанной схемы комплексного консервативного лечения и применяемого в группе контроля медикаментозного и

физиотерапевтического методов воздействия показал большую эффективность комплексного подхода к лечению патологических избыточных рубцов с началом терапии на ранних стадиях. По данным динамического сопровождения в мобильном приложении «Дневник рубца» и программе для ПК «Диспансерная карта раны-рубца», пациенты из группы исследования возвращались к нормальному ритму и образу жизни достоверно раньше (на  $127 \pm 2,1$  сутки от начала лечения и на  $189 \pm 2,1$  сутки соответственно), что можно оценивать как сроки завершения основного этапа восстановительного лечения.

8. Разработанная персонифицированная система динамического дистанционного наблюдения пациентов после ожогов и оперативных вмешательств для своевременной коррекции профилактики или лечения патологических рубцов является удобной в применении врачом и пациентом, позволяя частично перевести амбулаторное ведение пациентов в гибридную форму, сократить ресурсоёмкость и времязатратность врачом на проведение динамического наблюдения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение риска развития патологических рубцов после травм и оперативных вмешательств позволит проводить персонализированную целенаправленную профилактику, уменьшить сроки реабилитации и ускорить восстановление работоспособности. Данный подход необходимо применять в условиях стационара и амбулаторий.

2. Комплексная профилактика развития патологических рубцов, включающая введение в ткани и нанесение на раневое ложе раствора обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и обработку раны потоком холодной плазмы, генерируемым аппаратом с температурой потока до 37°C, показана во всех случаях выявления риска развития избыточных рубцов у пациентов.

3. Применять дистанционные методы наблюдения за пациентами, используя программу для ПК «Диспансерная карта раны-рубца» и приложение для мобильных устройств «Дневник рубца», в период восстановительного лечения и реабилитации может как врач стационарного звена, так и поликлинического одновременно с участием самого пациента в заполнении данных о своем состоянии, жалобах и оценкой субъективных показателей в приложении «Дневник рубца».

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Несмотря на определенный успех в проведении профилактики и лечении патологических рубцов после травм и операций, сохраняется высокий процент развития гиперплазии, что ведет к снижению качества жизни пациентов, снижению работоспособности и социальной адаптации. Выявление риска развития избыточного патологического рубцеобразования позволяет проводить персонализированную своевременную профилактику и снижать риск развития избыточных рубцов, что является приоритетным в проблеме реабилитации после травм и операций.

Применение ранней диагностики с выявлением гиперплазии в месте повреждения тканей позволяет назначить комплексную схему раннего лечения патологических рубцов и сократить сроки восстановительного лечения, его стоимость и ускорить реабилитацию, значительно уменьшая сроки нетрудоспособности, снизить риск инвалидизации и улучшить социальную адаптацию пациента, что является значимой проблемой в медицине и требует создания стандартов диагностики и лечения патологического рубцеобразования после травм и операций.

Использование в работе врачей в рамках диспансеризации, реабилитации и восстановительного лечения современных программ для ПК и мобильных приложений, интенсификация участия самих пациентов в восстановительной терапии с применением дистанционных технологий мониторинга позволяют повысить доступность медицинской помощи и качества лечения и требуют более широкого внедрения в практику.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АР – атрофический рубец

ВКМ – внеклеточный матрикс

ГР – гипертрофический рубец

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИКР – идеальный конечный результат

ИФН – интерферон

КР – келоидный рубец

КС – кортикостероиды

ММП – матриксные металлопротеиназы

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОТА – обогащенная тромбоцитами аутоплазма

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

ПК – персональный компьютер

ПХО – первичная хирургическая обработка раны

СВЧ – сверхвысокочастотное излучение

СРБ – С-реактивный белок

ТА – триамцинолона ацетонид

ТФР – трансформирующий фактор роста

ТЭПВ – трансэпидермальная потеря влаги

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦОГ – циклооксигеназа

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

АФ – автофлуоресценция

DR – спектроскопия диффузного отражения

EGF – фактор роста эпителия

ICG-ангиография – ангиография с индоцианиновым зеленым красителем

M – средняя арифметическая величина

MMP – внеклеточные цинк-зависимые эндопептидазы

NAFR – неабляционная фракционная шлифовка

PCNA – ядерный антиген пролиферирующих клеток

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

PDL – импульсный лазер на красителе

POSAS – оценочная шкала рубцов пациента и наблюдателя

SD – стандартное отклонение

ROC – операционные характеристические кривые наблюдателя

TGF – трансформирующий фактор роста

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

VSS – Ванкуверская шкала рубцов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адмакин, А.Л. Ожоговые рубцы: особенности развития, диагностики и коррекции консервативными методами / А.Л. Адмакин // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 20–24.
2. Адмакин, А.Л. Опыт применения комплексного подхода в системе реабилитации, пострадавших с послеожоговыми рубцами и контрактурами / А.Л. Адмакин, М.В. Санников // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – № 3. – С. 40–44.
3. Андреева, В.В. Криолазерное лечение гипертрофических и келоидных рубцов кожи в области головы и шеи / В.В. Андреева // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2020. – № 3 (74). – С. 7–14.
4. Андреева, В.В. Лечение рубцовых деформаций и дефектов мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи методом липофилинга и аутологичной плазмы / В.В. Андреева, Э.Е. Бирлова, А.М. Сипкин // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2019. – № 4 (71). – С. 5–8.
5. Андреева, В.В. Опыт применения методов оптической диагностики для определения типа рубцовой деформации / В.В. Андреева, Е.Н. Кузьмина, И.А. Разницына // В помощь практикующему врачу. – 2019. – № 3 (70). – С. 33–40.
6. Андреева, В.В. Современный взгляд на классификацию рубцовых деформаций кожи / В.В. Андреева, Е.Н. Кузьмина // Медицинские технологии. – 2018. – № 4. – С. 83–86.
7. Антиоксидантный статус организма при лечении комбинированной термической травмы холодной плазмой / К.Л. Беляева, Н.В. Диденко, А.И. Дадурь, А.Г. Соловьева // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 13–15.

8. Аралова, М.В. Концентрированная суспензия тромбоцитов и коллаген в лечении трофических язв больших размеров / М.В. Аралова, А.А. Глухов // Вестник хирургии. – 2019. – № 1. – С. 59–62.
9. Аралова, М.В. Оценка эффективности применения комбинации концентрированной суспензии тромбоцитов и нативного нереконструктивного коллагена для местного лечения трофических язв малых и средних размеров / М.В. Аралова, А.А. Глухов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. – № 9. – С. 275–280.
10. Артыков, К.П. Влияние иммуномодулирующей терапии на результаты хирургической коррекции келоидных рубцов кожи / К.П. Артыков, М.С. Саидов, К.М. Мухамадиева // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2014. – Т. 57, № 2. – С. 164–169.
11. Байтингер, В.Ф. Морфофункциональные особенности патологических кожных рубцов: состояние вопроса / В.Ф. Байтингер, К.Г. Пайтян // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2013. – № 1 (44). – С. 28–34.
12. Белоусов, А.Е. Очерки пластической хирургии. Т. 1. Рубцы и их коррекция / А.Е. Белоусов. – С.-Петербург : «Командор-SPB», 2005. – 126 с.
13. Бордаков, В.Н. Рана. Раневой процесс. Принципы лечения ран / В.Н. Бордаков. – Минск : БГМУ, 2014. – 31 с.
14. Борзых, Ю.А. Эффективность топического такролимуса в комплексном лечении келоидов / Ю.А. Борзых // Травма. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 50–52.
15. Взаимодействие иммуноцитов кожи в процессе репаративной регенерации в ране / Е.Г. Костоломова, Ю.Г. Суховой, И.Г. Унгер, Т.В. Акунеева // Российский иммунологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 148–150.
16. Владимиров, В.И. Применение препарата галадерм для профилактики патологического рубцевания / В.И. Владимиров, О.В. Владимирова, П.М. Лаврешин // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 4. – С. 80–82.

17. Влияние сочетанного применения ультрафонофореза протеолитических коллагеназ и фракционного фототермолиза на показатели микроциркуляции при проведении восстановительной коррекции рубцовых изменений кожи / С.Н. Нагорнев, М.В. Ильин, К.В. Рыгина [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2014. – № 5 (72). – С. 65–70.
18. Влияние фиброиновых микроносителей на воспаление и регенерацию полнослойных ран кожи у мышей / А.Ю. Архипова, М.А. Носенко, Н.В. Малюченко, Р.В. Зварцев // Биохимия. – 2016. – №11. – С. 1494–1504.
19. Влияние холодной гелиевой плазмы на метаболические и физико-химические параметры крови человека *in vitro* / А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева, С.Ю. Краснова [и др.] // Биомедицина. – 2018. – № 2. – С. 47–58.
20. Внеклеточный матрикс кожи: роль в развитии дерматологических заболеваний / Т.Г. Рукша, М.Б. Аксененко, Г.М. Климина, Л.В. Новикова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 6. – С. 32–39.
21. Возможности ультразвуковой диагностики в лечении пациентов с рубцовыми деформациями кожных покровов / И.А. Трыкова, И.Е. Тимина, В.И. Шаробаро, И.А. Чекмарева // Медицинская визуализация. – 2013. – № 1. – С. 115–121.
22. Выбор метода реконструкции у больных с последствиями ожогов лица / Н.Л. Короткова, С.Ю. Иванов, А.А. Мураев, Е.В. Сафьянова // Голова и шея. – 2018. – № 1. – С. 46–51.
23. Высокоэнергетическое лазерное излучение в косметологии и дерматологии / О.В. Шептий, Л.С. Круглова, О.В. Жукова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 6. – С. 39–44.
24. Головач, И.Ю. Ядерный фактор κВ (NF-κB) как важный патогенетический фактор и новая мишень в лечении ревматических заболеваний / И.Ю. Головач // Рациональная фармакотерапия. – 2012. – № 3. – С. 46–51.
25. Гомеомезотерапия патологических рубцов / С.В. Коркунда, Г.А. Олейник, Т.Г. Григорьева, А.С. Шапкин // Дерматология и венерология. – 2015. – № 1(67). – С. 41–54.

26. Гуллер, А.Е. Клинический тип и гистологическая структура кожных рубцов как прогностические факторы исхода лечения / А.Е. Гуллер, А.Б. Шехтер // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2007. – № 4. – С. 19–31.

27. Гуляев, А.А. Озонотерапия в лечении рубцовых изменений / А.А. Гуляев // *Биорадикалы и Антиоксиданты*. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 120–121.

28. Дубенский, В.В. Современный подход к профилактике рецидива келоидных рубцов / В.В. Дубенский, Т.М. Валиев // *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. – 2015. – Т. 5, № 12. – С. 1807–1808.

29. Жидкова, Ю.Ю. Разработка состава и фармакотехнологические исследования композитных гелей для профилактики гипертрофических и келоидных рубцов : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.01 / Жидкова Юнна Юрьевна. – Пятигорск, 2014. – 22 с.

30. Изменение кожной чувствительности у пациентов с келоидными и гипертрофическими рубцами в процессе лечения / В.В. Шафранов, А.В. Таганов, В.В. Гладко [и др.] // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2011. – № 9 (1). – С. 10–13.

31. Изучение влияния оригинальных многокомпонентных гелей на формирование патологического рубца с использованием нового методического подхода / А.В. Воронков, И.Н. Дьякова, Ю.А. Огурцов [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2014. – № 9. – С. 38–41.

32. Изучение влияния соединений церия на созревание рубцовой ткани после ожоговой травмы в эксперименте *in vivo* / О.А. Легонькова, А.И. Коротаева, С.А. Ухин [и др.] // *Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии*. – 2018. – № 10. – С. 18–22.

33. Ингибирование сигнального каскада митогенактивированных протеинкиназ группы Р38 как новая перспектива для улучшения качества послеоперационных рубцов / Н.В. Зеленин, Н.Е. Мантурова, М.Г. Шурыгин [и др.]

др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2018. – № 4 (67). – С. 13–19.

34. Информационная система комплексной поддержки лечебно-диагностических процессов ожоговых ран / Д.Д. Долотова, О.И. Старостин, Л.И. Будкевич, Б.А. Кобринский // Вестник Саратовского государственного технического университета. – 2011. – № 4 (4). – С. 243–247.

35. Кирьянова, В.В. Электрофорез препарата ферменкол в лечении рубцов кожи в дерматологии и хирургии : методические рекомендации / В.В. Кирьянова, А.В. Максимов. – Санкт-Петербург : ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. – 20 с.

36. Классификация рубцовых поражений и критерии эффективности терапии / А.М. Талыбова, Л.С. Круглова, А.Г. Стенько [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 8. – С. 22–26.

37. Клинический опыт применения электродного фармафореза в лечении и профилактике рубцовых поражений кожи / А.Г. Стенько, А.А. Шматова, Е.В. Шукина [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 1. – С. 63–67.

38. Ключарева, С.В. Патологические рубцы в практике дерматокосметолога: новые возможности терапии препаратом «Эгаллохит» («Галадерм») / С.В. Ключарева, О.С. Нечаева, И.Г. Курганская // Вестник эстетической медицины. – 2009. – № 2. – С. 41–49.

39. Ковалева, Л.Н. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии / Л.Н. Ковалева // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2016. – № 1-4. – С. 188–198.

40. Консервативное лечение пациентов с рубцовыми изменениями кожи методом электродного фармафореза / А.Г. Стенько, Е.В. Шукина, А.А. Шматова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 1. – С. 58–61.

41. Консервативное лечение формирующихся рубцов: обзор современных технологий / А.Г. Стенько, Л.С. Круглова, А.А. Шматова, С.Г. Течива // Вестник эстетической медицины. – 2014. – № 13 (2). – С. 42–50.
42. Контрактильная способность фибробластов различного происхождения в модели живого эквивалента дермы / Е.В. Швецова, О.С. Роговая, С.Б. Ткаченко, И.В. Киселев // Известия РАН. Серия биологическая. – 2008. – № 2. – С. 169–173.
43. Коррекция рубцов / под ред. К.А. Арндт ; пер. с англ. – М. : Практическая Медицина (Рид Элсивер), 2009. – 101 с.
44. Кошельков, Я.Я. Избранные лекции по комбустиологии и криопатологии / Я.Я. Кошельков, А.Е. Серебряков. – Минск : БелМАПО, 2013. – 120 с.
45. Краснова, С.Ю. Модификация кристаллогенной активности сыворотки крови гелиевой холодной плазмой / С.Ю. Краснова, А.К. Мартусевич, Л.А. Козлова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Г.Э. Баумана. – 2018. – Т. 233, № 1. – С. 74–78.
46. Круглова, Л.С. К вопросу коррекции гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций / Л.С. Круглова, А.Г. Стенько, А.А. Шматова // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 6. – С. 46–54.
47. Круглова, Л.С. Комбинированное применение лазеротерапии и фармафореза в лечении атрофических рубцов / Л.С. Круглова, А.П. Талыбова, А.Г. Стенько // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2016. – № 4. – С. 93–98.
48. Круглова, Л.С. Применение конъюгированного ферментативного препарата гиалуронидазы у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами / Л.С. Круглова, А.Г. Стенько, А.А. Шматова // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 5. – С. 87–94.
49. Лаврешин, П.М. Опыт применения геля Контрактубекс и Лонгидазы с целью профилактики избыточного рубцеобразования в раннем периоде

ранозаживления / П.М. Лаврешин, В.И. Линченко, О.В. Владимирова // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии : материалы V Всероссийской науч. конф. общих хирургов, объединенной с пленумом проблемных комиссий РАМН. – М. – Ростов-на-Дону, 2008. – С. 175.

50. Лазеро- и светолечение / под ред. Д. Д. Голдберга ; пер. с англ. под общ. ред. В.А. Виссарионова. – М. : Рид Элсивер, 2010. – 171 с.

51. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов / Г.Э. Карапетян, Р.А. Пахомова, Л.В. Кочетова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 70–73.

52. Лечение гипотрофических рубцов / Г.Э. Карапетян, Ю.С. Винник, М.И. Гульман [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2012. – № 3. – С. 44–46.

53. Лучина, Е. Матриксные металлопротеиназы как патологические и диагностические биомаркеры рубцов кожи / Е. Лучина // Врач. – 2017. – № 3. – С. 14–17.

54. Лучина, Е.Н. Исследование клинической эффективности и безопасности применения коллагенсодержащих препаратов в комплексном лечении атрофических рубцов кожи / Е.Н. Лучина, О.Д. Мирназова, С.В. Данилова // Перспективы науки. – 2013. – № 1(40). – С. 10–14.

55. Мантурова, Н.Е. Рубцы кожи. Клинические проявления, диагностика и лечение / Н.Е. Мантурова, Л.С. Круглова, А.Г. Стенько. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 26 с.

56. Международные рекомендации по ведению пациентов с патологическими рубцами / Т.А. Мустэ, Р.Д. Лутер, У.М. Голд [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2013. – № 1 (44). – С. 61–73.

57. Метод геморроидэктомии как профилактика анального стеноза у больных с предрасположенностью к грубому рубцеванию / А.В. Муравьев, О.В. Лысенко, П.М. Лаврешин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 398–401.

58. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов / В.И. Шарбаро, О.П. Романец, М.И. Гречишников, А.А. Баева // Хирургия. – 2015. – № 9. – С. 85–90.

59. Модификация физико-химических свойств крови при действии гелиевой холодной плазмы / А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева, С.Ю. Краснова [и др.] // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 45–48.

60. Новые подходы к терапии персистирующих инфекций: элиминация внутриклеточных *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* путем воздействия низкотемпературной аргоновой плазмой / С.А. Ермолаева, Е.В. Сысолятина, Н.И. Колкова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 4. – С. 33–37.

61. Обзор патогенетических механизмов и методов коррекции рубцов / Е.Ю. Вертиева, О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, И.Я. Пинсон // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 1. – С. 51–57.

62. Образцова, А.Е. Морфофункциональные особенности репаративного процесса при заживлении кожных ран с учетом возможных рубцовых деформаций / А.Е. Образцова, А.А. Ноздреватых // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – № 1. – С. 98–107.

63. Озерская, О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция / О.С. Озерская. – СПб. : Искусство России, 2007. – 224 с.

64. Олисова, О.Ю. Терапия рубцов постакне при сочетанном применении абляционного фототермолиза CO<sub>2</sub>-лазером и аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы / О.Ю. Олисова, Д.В. Авагян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 48–52.

65. Опыт использования свободного растянутого кожного трансплантата в лечении детей с обширными дефектами кожных покровов / В.В. Рыбченко, А.В. Трусов, М.А. Щербакова [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 58–63.

66. Особенности профилактики, лечения и ранней реабилитации больных с послеожоговыми рубцами / Н.Н. Фисталь, И.И. Сперанский, В.В. Солошенко, В.В. Арефьев // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 43–51.

67. Оценка возможностей углекислотного лазера в лечении рубцовых деформаций / В.И. Шаробаро, Ю.В. Иванов, Д.Н. Паненков [и др.] // Хирургия. – 2018. – № 5. – С. 67–74.

68. Оценка противорубцовой эффективности препарата Ферменкол / А.Ч. Часнойть, Е.В. Жилинский, А.Е. Серебряков, Н.Ю. Тимошок // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2016. – № 1. – С. 24–34.

69. Оценка эффективности и безопасности фракционной CO<sub>2</sub>-лазерной абляции при лечении зрелых послеожоговых рубцов у детей / О.С. Бычкова, А.К. Рощепкина, И.Н. Кузетченко, М.В. Исаева // Дерматовенерология. Косметология. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 435–442.

70. Парамонов, Б.А. Современное состояние теории и практики лечения рубцов кожи (взгляд на проблему) / Б.А. Парамонов // Косметика и медицина. – 2015. – № 4. – С. 28–34.

71. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи / О.В. Жукова, Н.Н. Потехаев, А.Г. Стенько, А.А. Бурдина // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 3. – С. 4–9.

72. Перламутров, Ю.Н. Эффективность крема, содержащего стабилизированную гиалуронидазу, для коррекции рубцовых изменений кожи / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская // Дерматология. – 2017. – № 1. – С. 5–9.

73. 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.

74. Применение гидролизата коллагена и гидроимпульсной санации в лечении экспериментальных гнойных ран / А.А. Андреев, А.Г. Карпухин, Р.Н. Фролов, А.А. Глухов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – № 4. – С. 378–387.

75. Применение конъюгированной гиалуронидазы для профилактики и лечения рубцовых деформаций / А.Г. Стенько, А.М. Талыбова, Л.С. Круглова, Н.Б. Корчажкина // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 1. – С. 114–119.

76. Применение современных методов визуализации в оценке состояния и прогнозирования развития патологических рубцов / Е.Б. Богомолова, А.К. Мартусевич, И.А. Клеменова [и др.] // Медицина. – 2017. – № 3. – С. 58–75.

77. Прогнозирование и профилактика избыточного рубцеобразования после операций по поводу эпителиального копчикового хода / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, В.И. Линченко [и др.] // Колопроктология. – 2015. – № 1 (51). – С. 28–29.

78. Профилактика и лечение послеожоговых рубцовых деформаций и контрактур функционально важных локализаций методом липофилинга / Э.Я. Фисталь, М.И. Фуков, М.Д. Анисимова, О.В. Стефкиевская // Университетская клиника. – 2017. – Т. 2, № 4 (25). – С. 187–190.

79. Проценко, Т.В. Морфологические особенности ремоделирования патологических рубцов при комплексном лечении с применением ингибиторов кальциневрина / Т.В. Проценко, Ю.А. Борзых, Н.Н. Бондаренко // Дерматология и венерология. – 2014. – № 1 (63). – С. 52–58.

80. Рандомизированное, плацебоконтролируемое, двойное слепое, проспективное клиническое исследование силиконового геля, применяемого для профилактики образования гипертрофических рубцов после срединной стернотомии / К. Чен, С.Л. Лау, С.М. Адиб [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2013. – № 2 (45). – С. 51–59.

81. Реабилитация детей с рубцовыми последствиями ожогов: особенности, ошибки, пути решения / К.А. Афоничев, О.В. Филиппова, А.Г. Баиндурашвили, Д.С. Буклаев // Травматология и ортопедия России. – 2010. – № 1 (55). – С. 80–84.

82. Резникова, А.Е. Клинико-морфологические особенности лечения и профилактики рубцов лица и шеи у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Резникова Анна Евгеньевна. – М., 1999. – 28 с.
83. Роль морфофункциональных взаимодействий клеточных структур соединительной ткани в патогенезе патологического рубцевания у детей / А.Н. Григорова, С.В. Минаев, А.Г. Сирак [и др.] // FORCIPE. – 2020. – Т. 3, спецвыпуск 2. – С. 45–48.
84. Романец, О.П. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Романец Ольга Петровна. – М., 2016. – 24 с.
85. Сарыгин, П.В. Разработка унифицированного подхода к хирургическому лечению рубцовых поражений нижней трети лица после ожога / П.В. Сарыгин, Н.Л. Короткова // Анналы хирургии. – 2012. – № 6. – С. 10–14.
86. Скальский, С.В. Изменение интенсивности формирования келоидных рубцов и экспрессии нуклеарного факторов NF-κB дермальных фибробластов после применения блокатора медленных кальциевых каналов верапамила / С.В. Скальский, Т.Ф. Соколова // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 39–42.
87. Скальский, С.В. Морфологические особенности ремоделирования патологических рубцов кожи / С.В. Скальский // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 2, № 12. – С. 99–104.
88. Снарская, Е.С. Комплексная терапия рубцовых изменений кожи с применением ферментных препаратов / Е.С. Снарская, Л.В. Корнева, С.С. Княжева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 2. – С. 28–32.
89. Современные аспекты хирургического лечения и профилактики послеожоговых рубцовых контрактур шеи / А.В. Поляков, С.Б. Богданов, Ю.П. Савченко, В.А. Алдына // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 24 (3). – С. 83–88.

90. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов / А.В. Воронков, Э.Ф. Степанова, Ю.Ю. Жидкова, О.Ю. Гамзелива // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 3. – С. 301–308.
91. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций / Л.С. Круглова, С.Г. Течиева, А.Г. Стенько, А.А. Шматова // *Клиническая дерматологии и венерология*. – 2014. – № 5. – С. 105–116.
92. Сравнительная оценка различных методов лечения келоидных и гипертрофических рубцов / Г.А. Флакс, А.В. Таганов, В.В. Гладько [и др.] // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. – 2012. – № 3. – С. 43–46.
93. Стенько, А.Г. Роль и место ферментативной терапии в комбинированном лечении келоидных рубцов // А.Г. Стенько, Е.Н. Борхунова // *Пластическая хирургия и косметология*. – 2012. – № 2. – С. 283–287.
94. Стратегия комплексного подхода к лечению рубцовых поражений кожи лица и шеи / А.Г. Стенько, А.А. Шматова, Л.С. Круглова [и др.] // *Журнал кожных и венерических болезней*. – 2013. – № 2. – С. 49–55.
95. Струкова, О.О. Хирургическая реабилитация пациентов с рубцовыми деформациями и дефектами мягких тканей челюстно-лицевой области при помощи комбинированных методов липофилинга : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Струкова Ольга Олеговна. – М., 2019. – 24 с.
96. Суркичин, С.И. Влияние методов фореза на терапию рубцовых деформаций кожи / С.И. Суркичин // *Медицинский алфавит*. – 2020. – № 4. – С. 78–81.
97. Талыбова, А.М. Оценка эффективности фракционной лазеротерапии и фармафореза с учетом показателей доплерографии и ультрасонографии при атрофических рубцах / А.М. Талыбова // *Физиотерапевт*. – 2017. – № 2. – С. 22–30.

98. Талыбова, А.М. Результаты комбинированного применения лазерных технологий и комплекса коллагенолитических ферментов в реабилитационных мероприятиях у больных с постожоговыми рубцами в стадии формирования / А.М. Талыбова, А.Г. Стенько, М.С. Петрова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2016. – № 4. – С. 62–66.

99. Талыбова, А.П. Ультрафонофорез ферментативного препарата в лечении рубцов постакне / А.П. Талыбова, Л.С. Круглова, А.Г. Стенько // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2017. – № 16 (5). – С. 254–256.

100. Тест-система для прогнозирования развития патологического рубцевания / П.М. Лаврешин, В.В. Гобеджишвили, О.В. Владимирова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 8. – С. 46–50.

101. Течиева, С.Г. Комбинированное применение плацентарного препарата в лечении постожоговых рубцовых изменений кожи / С.Г. Течиева, А.Г. Стенько, Л.С. Круглова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2016. – № 4. – С. 78–84.

102. Течиева, С.Г. Комбинированное применение фореа экстракта плаценты и лазерных технологий в коррекции атрофических рубцов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.11 / Течиева Светлана Германовна. – М., 2016. – 24 с.

103. Трыкова, И.А. Ультразвуковое исследование в диагностике и выборе тактики лечения пациентов с рубцовыми деформациями покровных тканей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / Трыкова Ирина Александровна. – М., 2013. – 92 с.

104. Ультразвуковая диагностика в хирургии: основные сведения и клиническое применение / Арнелл Трейси Д. [и др.] ; под ред. Дж.К. Харнесса, Д.Б. Вишера ; пер. с англ. под ред. С.А. Панфилова. – Москва : Бином. Лаб. знаний, 2007. – 597 с.

105. Уракова, Е.В. Неинвазивные методы профилактики и лечения патологических рубцов лица / Е.В. Уракова // Инновационные технологии в медицине. – 2017. – № 8. – С. 133–137.

106. Физическая и реабилитационная медицина : нац. рук-во / под ред. Г.Н. Пономаренко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 688 с.

107. Филиппова, О.В. Гистологические изменения в рубцовой ткани у детей на фоне лечения гелем контрактубекс / О.В. Филиппова, И.В. Красногорский // Детская хирургия. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 97–102.

108. Филиппова, О.В. Клинико-морфологические особенности сосудистого русла гипертрофической рубцовой ткани в разные сроки ее формирования / О.В. Филиппова, К.А. Афоничев, И.Н. Красногорский // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 25–35.

109. Филиппова, О.В. Структурные изменения в рубцовой ткани у детей на различных этапах созревания рубца и на фоне коллагенолитической терапии / О.В. Филиппова, И.В. Красногорский // Клиническая дерматологии и венерология. – 2013. – № 1. – С. 22–30.

110. Функциональные и косметические результаты лечения ран: причины неудовлетворительных исходов и пути их профилактики / О.В. Филиппова, И.В. Красногорский, А.Г. Баиндурашвили, К.А. Афоничев // Детская хирургия. – 2013. – № 6. – С. 31–35.

111. Холодная атмосферная плазма в комплексной терапии акне / В.Н. Короткий, В.Ю. Уджуху, А.А. Кубылинский, А.А. Карамова // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 914–918.

112. Хутов, А.Б. Прогнозирование и профилактика избыточного рубцеобразования в хирургии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Хутов Артур Борисович. – Ставрополь, 2007. – 23 с.

113. Черняков, А.В. Профилактика и лечение патологических рубцов в хирургической практике / А.В. Черняков // РМЖ. – 2017. – № 28. – С. 2063–2068.

114. Шехтер, А.Б. Морфологическая диагностика рубцовых тканей и новая клинико-морфологическая классификация рубцов кожи человека / А.Б. Шехтер, А.Е. Гуллер // Архив патологии. – 2008. – № 70 (2). – С. 6–13.

115. Шпигель, А.С. Современные подходы к терапии келоидных рубцов: возможности и перспективы применения траумель с позиции доказательной медицины / А.С. Шпигель, З.А. Грешнова // Фарматека. – 2016. – № 13. – С. 69–73.

116. Юденич, В.В. Руководство по реабилитации обожженных / В.В. Юденич, В.М. Гришкевич. – М. : Медицина, 1986. – 368 с.

117. Юрова, Ю.В. Способ прогнозирования характера рубцовой ткани при лечении ожоговых ран / Ю.В. Юрова, Е.В. Зиновьев, К.М. Крылов // Вопросы общей и частной хирургии. – 2019. – Т. 178, № 6. – С. 47–52.

118. Юсупов, А.С. Исследование эффективности и безопасности эпигаллокатехин-3-галлата (гель «Эллагохит») при проведении лазерной шлифовки кожи рубцов / А.С. Юсупов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 1. – С. 1–4.

119. Яглова, Н.В. Биология секреции тучных клеток / Н.В. Яглова, В.В. Яглов // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – № 4. – С. 5–10.

120. Ярмолинская, М.И. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия / М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Вып. 1. – С. 113–125.

121. 12-Year within-wound study of the effectiveness of custom pressure garment therapy / L.H. Engrav, D.M. Heimbach, F.P. Rivara [et al.] // Burns. – 2010. – Vol. 36, Is. 7. – P. 975–983.

122. 595 nm pulsed dye laser combined with intralesional corticosteroids in hypertrophic symptomatic scars following breast reduction surgery / A. Goppold, K.M. Kaune, T. Buhl [et al.] // Eur. J. Dermatol. – 2011. – Vol. 21, Is. 2. – P. 262–263.

123. A Comparative Study on the Efficacy of Fractional CO<sub>2</sub> Laser and Fractional CO<sub>2</sub> Laser with Autologous Platelet-Rich Plasma in Scars / S. Godara, S.

Arora, R. Dabas [et al.] // *Indian Dermatol. Online J.* – 2020. – Vol. 11, Is. 6. – P. 930–936.

124. A Prospective Evaluation of Intraoperative Indocyanine Green Fluorescence Angiography for Soft Tissue Sarcomas / B.K. Wilke, D.S. Schultz, M.T. Huayllani [et al.] // *J. Am. Acad. Orthop. Surg. Glob. Res. Rev.* – 2021. – Vol. 5, Is. 8. – P. e21.00187-6.

125. A prospective study of time to healing and hypertrophic scarring in paediatric burns: every day counts / E. Chipp, L. Charles, C. Thomas [et al.] // *Burns Trauma.* – 2017. – Vol. 5, Is. 3. – 6 p.

126. A prospective, randomized controlled trial on the efficacy of fractional photothermolysis on scar remodeling / J.Y. Lin, W.C. Warger, L. Izikson [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine.* – 2011. – Vol. 43, Is. 4. – P. 265–272.

127. A systematic review of objective burn scar measurements / K.C. Lee, J. Dretzke, L. Grover [et al.] // *Burns & trauma.* – 2016. – Vol. 4, Is. 14. – 33 p.

128. A systematic review of the quality of burn scar rating scales for clinical and research use / Z. Tyack, M. Simons, A. Spinks, J. Wasiak // *Burns.* – 2012. – Vol. 38, Is. 1. – P. 6–18.

129. A validation study of scar vascularity and pigmentation assessment using dermoscopy / Y. Wei, C.W. Li-Tsang, D.C. Luk [et al.] // *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries.* – 2015. – Vol. 41, Is. 8. – P. 1717–1723.

130. Ablative fractional CO<sub>2</sub> 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. – Vol. 43, Is. 3. – P. 573–582.

131. Ablative fractional photothermolysis for the treatment of hypertrophic burn scars in adult and pediatric patients: A single surgeon's experience / A. Khandelwal, M. Yelvington, X. Tang, S. Brown // *J. Burn. Care Res.* – 2014. – Vol. 35, Is. 5. – P. 455–463.

132. 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. – Vol. 7, Is. 1. – 7 p.
133. Alster, T.S. Laser scar revision: a review / T.S. Alster, L. Zaulyanov // *Dermatol. Surg.* – 2007. – Vol. 33, Is. 2. – P. 131–140.
134. An objective device for measuring surface roughness of skin and scars / M.C. Bloemen, M.S. van Gerven, M.B. van der Wal [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 64, Is. 4. – P. 706–715.
135. Application of atmospheric pressure nonthermal plasma for the in vitro eradication of bacterial biofilms / M.Y. Alkawareek, Q.T. Algwari, S.P. Gorman [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2012. – Vol. 65, Is. 2. – P. 381–384.
136. Assessment of human burn scars with optical coherence tomography by imaging the attenuation coefficient of tissue after vascular masking / P. Gong, R.A. McLaughlin, Y.M. Liew [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2014. – Vol. 19, Is. 2. – P. 21–29.
137. Atiyeh, B.S. Pressure garment therapy (PGT) of burn scars: evidence-based efficacy / B.S. Atiyeh, A.M. El Khatib, S.A. Dibo // *Ann. Burns Fire Disasters*. – 2013. – Vol. 26, Is. 4. – P. 205–212.
138. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibres and collagen fibres based on transforming growth factor- $\beta$ 1 signalling / J. Moon, J.Y. Yoon, J.H. Yang [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2019. – Vol. 181, Is. 6. – P. 1226–1237.
139. Attenuation corrected-optical coherence tomography for quantitative assessment of skin wound healing and scar morphology / B. Ghosh, M. Mandal, P. Mitra, J. Chatterjee // *J. Biophotonics*. – 2021. – Vol. 14, Is. 4. – e202000357.
140. Autocrine growth regulation of keloid and normal human dermal fibroblasts / A.H. Abd-Al-Aziz, E.I. Sayed, M.E. Mahdy [et al.] // *Nature and Science*. – 2011. – Vol. 9, Is. 4. – P. 138–143.

141. Autologous platelet-rich plasma treatment for patients with diabetic foot ulcers: a meta-analysis of randomized studies / J. Dai, C. Jiang, Y. Sun, H. Chen // *J. Diabetes Complications*. – 2020. – Vol. 34, Is. 8. – P. 107611.
142. Avotermin for scar improvement following scar revision surgery: a randomized, double-blind, within-patient, placebo-controlled, phase II clinical trial / K. So, D.A. McGrouther, J.A. Bush [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2011. – Vol. 128, Is. 1. – P. 163–172.
143. Bactericidal efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma (AP-NTP) against the ESKAPE pathogens / P.B. Flynn, S. Higginbotham, N.H. Alshraideh [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2015. – Vol. 46, Is. 1. – P. 101–117.
144. Bae, S.H. Analysis of frequency of use of different scar assessment scales based on the scar condition and treatment method / S.H. Bae, Y.C. Bae // *Arch. Plast. Surg.* – 2014. – Vol. 41, Is. 2. – P. 111–115.
145. Barnes, P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *Clinics in chest medicine*. – 2014. – Vol. 35, Is. 1. – P. 71–86.
146. Baum, C.L. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events / C.L. Baum, C.J. Arpey // *Dermatol. Surg.* – 2005. – Vol. 31, Is. 6. – P. 674–686.
147. Beć, K.B. Near-Infrared Spectroscopy in Bio-Applications / K.B. Beć, J. Grabska, C.W. Huck // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, Is. 12. – P. 2948.
148. Berman, B. Objective Assessment of the Precision, Accuracy, and Reliability of a Measurement Method for Keloid Scar Volume (PARKS Study) / B. Berman, V.L. Young, J. McAndrews // *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery*. – 2015. – Vol. 41, Is. 11. – P. 1274–1282.
149. Berman, B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment / B. Berman, A. Maderal, B. Raphael // *Dermatol Surg.* – 2017. – Vol. 43, Suppl 1. – P. 3–18.

150. Bimodal spectroscopy for in vivo characterization of hypertrophic skin tissue: pre-clinical experimentation, spectral data selection and classification / H. Liu, H. Gisquet, W. Blondel, F. Guillemain // *Biomed. Opt. Express.* – 2012. – Vol. 3, Is. 12. – P. 3278–3290.
151. Biological background of dermal substitutes / V.C. Van der Veen, M.B. van der Wal, M.C. van Leeuwen [et al.] // *Burns.* – 2010. – Vol. 36. – P. 305–321.
152. Braga, T.T. Macrophages during the Fibrotic Process: M2 as Friend and Foe / T.T. Braga, J.S.H. Agudelo, N.O.S. Camara // *Front. Immunol.* – 2015. – Vol. 25, Is. 6. – 8 p.
153. Cação, F.M. Failure of imiquimod 5% cream to prevent recurrence of surgically excised trunk keloids / F.M Cação, V. Tanaka, M.C. de Lourenzo Messina // *Dermatol Surg.* – 2009. – Vol. 35, Is. 4. – P. 629–633.
154. Carantino, I. Overview about the keloid scars and the elaboration of a non-invasive, unconventional treatment / I. Carantino, I.P. Florescu, A. Carantino // *Journal of Medicine and Life.* – 2010. – Vol. 3, Is. 2. – P. 122–127.
155. Challenging the dogma: relationship between time to healing and formation of hypertrophic scars after burn injuries / S. Hassan, G. Reynolds, J. Clarkson, P. Brooks // *J. Burn. Care Res.* – 2014. – Vol. 35, Is. 2. – P. 118–124.
156. Chike-Obi, C.J. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management / C.J. Chike-Obi, P.D. Cole, A.E. Brissett // *Semin Plast Surg.* – 2009. – № 23. – P. 178–184.
157. Chuangsuwanich, A. The efficacy of 5% imiquimod cream in the prevention of recurrence of excised keloids / A. Chuangsuwanich, S. Gunjittisomram // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2007. – Vol. 90, Is. 7. – P. 1363–1367.
158. Circulating matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 complex are associated with spontaneous early pregnancy failure / R. Nissi, A. Talvensaaari-Mattila, V. Kotila [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2013. – Vol. 15, Is. 11. – 6 p.

159. Clinical and ultrasonographic correlation of acne scars / F. Lacarrubba, A.E. Verzi, A. Tedeschi [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2013. – Vol. 39, Is. 11. – P. 1683–1688.
160. Clinical applications of basic research that shows reducing skin tension could prevent and treat abnormal scarring: the importance of fascial/subcutaneous tensile reduction sutures and flap surgery for keloid and hypertrophic scar reconstruction / R. Ogawa, S. Akaishi, C. Huang [et al.] // *J. Nippon. Med. Sch.* – 2011. – Vol. 78, Is. 2. – P. 68–76.
161. Clinical effects of sequential laser treatments on early stage hypertrophic burn scars / W.G. Xie, F. Lei, J. Wang [et al.] // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* – 2018. – Vol. 34, Is. 9. – P. 615–623.
162. Clinical Genetics of Familial Keloids / A.G. Marneros, J.E.C. Norris, B.R. Olsen, E. Reichenberger // *Arch. Dermatol.* – 2001. – Vol. 13, Is. 11. – P. 1429–1434.
163. Cohen, J.L. Efficacy evaluation of pulsed dye laser treatment, CO<sub>2</sub>ablative fractional resurfacing, and combined treatment for surgical scar clearance / J.L. Cohen, G.R. Safety // *J. Drugs Dermatol.* – 2016. – Vol. 15, Is. 11. – P. 1315–1319.
164. Cold plasma selectivity and the possibility of a paradigm shift in cancer therapy / M. Keidar, R. Walk, A. Shashurin [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 105, Is. 9. – P. 1295–1301.
165. Collagens, elastic fibers, and other extracellular matrix proteins of the dermis / T. Krieg, M. Aumailley, M. Koch [et al.] // *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* – 8th edition. – New York : McGraw-Hill, 2012. – 6 p.
166. Combination of ablative fractional carbon dioxide laser and platelet-rich plasma treatment to improve hypertrophic scars: a retrospective clinical observational study / Z. Dai, X. Lou, T. Shen [et al.] // *Burns Trauma.* – 2021. – Vol. 9. – 8 p.
167. Combination therapy using non-ablative fractional laser and intralesional triamcinolone injection for hypertrophic scars and keloids treatment / J. Shin,

J.T. Cho, S.I. Park, S.N. Jung // *Int. Wound J.* – 2019. – Vol. 16, Is. 6. – P. 1450–1456.

168. Comparison between high-frequency untrasonography and histological assessment reveals weak correlation for measurements of scar tissue thickness / N.A. Agabalyan, A. Su, S. Sinha, V. Gabriel // *Burns.* – 2017. -Vol. 43, Is. 3. – P. 531–538.

169. 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. Khalid, M. Mehrose, M. Saleem, [et al.] // *Burns.* – 2019. – Vol. 45, Is. 1. – P. 69–75.

170. Comparison of intralesional verapamil versus intralesional corticosteroids in treatment of keloids and hypertrophic scars: A randomized controlled trial / R. Abedini, P. Sasani, H. Mahmoudi [et al.] // *Burns.* – 2018. – Vol. 44, Is. 6. – P. 1482–1488.

171. Comparison of the effectiveness of non-ablative fractional laser versus ablative fractional laser in thyroidectomyscar prevention: A pilot study / H.S. Kim, J.H. Lee, Y.M. Park, Y.J. Lee // *J. Cosmet. Laser Ther.* – 2012. – Vol. 14, Is. 2. – P. 89–93.

172. Conditioned Medium Obtained from Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cell Culture Prevents Activation of Keloid Fibroblasts / C. Sato, Y. Yamamoto, E. Funayama [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2018. – Vol. 141, Is. 2. – P. 390–398.

173. Cooper, J.S. Treatment of facial scarring: lasers, filler, and nonoperative techniques / J.S. Cooper, B.T. Lee // *Facial Plast. Surg.* – 2009. – Vol. 25, Is. 5. – P. 311–315.

174. Current indications for plasma therapy in dermatology / L. Boeckmann, T. Bernhardt, M. Schäfer [et al.] // *Hautarzt.* – 2020. – Vol. 71, Is. 2. – P. 109–113.

175. Cutaneous scarring: basic science, current treatments and future directions / C.D. Marshall, M.S. Hu, T. Leavitt, L.A. Barnes // *Adv. Wound Care.* – 2018. – Vol. 7, Is. 2. – P. 29–45.

176. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis / P.D. Verhaegen, P.P. van Zuijlen, N.M. Pennings [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2009. – Vol. 17, Is. 5. – P. 649–656.

177. Differential diagnosis between keloid and hypertrophic scars: a new approach by full-field optical coherence tomography / J. Eraud, D. Gonnelli, M. Carmassi [et al.] // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* – 2014. – Vol. 59, Is. 4. – P. 253–260.

178. Digital Photography and Transparency-Based Methods for Measuring Wound Surface Area / A. Bhedi, A.K. Saxena, R. Gadani, R. Patel // *The Indian Journal of Surgery.* – 2013. – Vol. 75, Is. 2. – P. 111–114.

179. Dong, S. MicroRNA-22 may promote apoptosis and inhibit the proliferation of hypertrophic scar fibroblasts by regulating the mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase/p21 pathway / S. Dong, Y. Sun // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 14, Is. 4. – P. 3841–3845.

180. Dynamics of transforming growth factor beta signaling in wound healing and scarring / K.W. Finnsoon, S. McLean, G.M. Di Guglielmo, A. Phillip // *Adv. Wound Care (New Rochelle).* – 2013. – Vol. 2, Is. 5. – P. 195–214.

181. Early intervention with non-ablative fractional laser to improve cutaneous scarring – A randomized controlled trial on the impact of intervention time and fluence levels / K.E. Karmisholt, E. Wenande, D. Thaysen-Petersen [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 2018. – Vol. 50, Is. 1. – P. 28–36.

182. Early postoperative single treatment ablative fractional laser of Mohs micrographic surgery facial scars: A split-scar, evaluator-blinded study / J.F. Sobanko, V. Vachiramom, P. Rattanaumpawan, C.J. Miller // *Lasers Surg. Med.* – 2015. – Vol. 47, Is. 1. – P. 1–5.

183. Edriss, A.S. Therapy of keloid and hypertrophic scars: a review / A.S. Edriss, V. Smrcka // *European Journal of Plastic Surgery.* – 2011. – Vol. 34, Is. 6. – P. 425–436.

184. Effect of enoxaparin and onion extract on human skin fibroblast cell line – Therapeutic implications for the treatment of keloids / M. Pikula,

M.E. Żebrowska, L. Pobłocka-Olech [et al.] // *Pharm. Biol.* – 2014. – Vol. 52, Is. 2. – P. 262–267.

185. Effectiveness of topical silicone gel and pressure garment therapy for burn scar prevention and management in children: study protocol for a randomised controlled trial / J. Wiseman, M. Simons, R. Kimble [et al.] // *Trials.* – 2017. – Vol. 18, Is. 1. – 9 p.

186. Effectiveness of topical silicone gel and pressure garment therapy for burn scar prevention and management in children 12-months postburn: A parallel group randomised controlled trial / J. Wiseman, M. Simons, R. Kimble [et al.] // *Clin. Rehabil.* – 2021. – Vol. 35, Is. 8. – P. 1126–1141.

187. Effects of atmospheric nonthermal plasma on invasion of colorectal cancer cells / C.H. Kim, S. Kwon, J.H. Bahn [et al.] // *Appl. Phys. Lett.* – 2010. – Vol. 96, Is. 24. – 243701.

188. Eradication and phenotypic tolerance of *Burkholderia cenocepacia* biofilms exposed to atmospheric pressure non-thermal plasma / N.H. Alshraiedeh, S. Higginbotham, P.B. Flynn [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2016. – Vol. 47, Is. 6. – P. 446–450.

189. Evaluation of clinical results, histological architecture, and collagen expression following treatment of mature burn scars with a fractional carbon dioxide laser / D.M. Ozog, A. Liu, M.L. Chaffins [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2013. – Vol. 149, Is. 1. – P. 50–57.

190. Evidence-based Surgical Management of Post-acne Scarring in Skin of Color / A. Gupta, M. Kaur, S. Patra [et al.] // *J. Cutan. Aesthet. Surg.* – 2020. – Vol. 13, Is. 2. – P. 124–141.

191. Exploration of nonsurgical scar modification options: can the irregular surface of matured mesh graft scars be smoothed with microdermabrasion? / S.A. Blome-Eberwein, C. Roarabaugh, C. Gogal, S. Eid // *Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association.* – 2012. – Vol. 33, Is. 3. – P. 133–140.

192. Expression of Smad protein by normal skin fibroblasts and hypertrophic scar fibroblasts in response to TGF- $\beta$ 1 / J.L. Xie, S.H. Qi, S. Pan [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2008. – Vol. 34, Is. 9. – P. 1216–1224.
193. Fibroblasts from the growing margin of keloid scars produce higher levels of collagen I and III compared with intralesional and extralesional sites: clinical implications for lesional site-directed therapy / F. Syed, E. Ahmadi, S.A. Iqbal [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 164, Is. 1. – P. 83–96.
194. Fractional photothermolysis: A new concept for cutaneous remodeling using micro-scopic patterns of thermal injury / D. Manstein, G.S. Herron, R.K. Sink [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 2004. – Vol. 34, Is. 5. – P. 426–438.
195. Gambichler, T. Optical coherence tomography in dermatology: technical and clinical aspects / T. Gambichler, V. Jaedicke, S. Terras // *Archives of dermatological research.* – 2011. – Vol. 303, Is. 7. – P. 457–473.
196. Gauglitz, G.G. Management of keloid and hypertrophic scars: current and emerging options / G.G. Gauglitz // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2013. – Is. 6. – P. 103–114.
197. Gupta, M. Role of mitomycin-C in reducing keloid recurrence: patient series and literature review / M. Gupta, T. Narang // *J. Laryngol. Otol.* – 2011. – Vol. 125, Is. 3. – P. 297–300.
198. Gupta, S. Standard guidelines of care: Keloids and hypertrophic scars / S. Gupta, V.K. Sharma // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2011. – Vol. 77, Is. 2. – P. 94–100.
199. High intensity focused ultrasound technology, its scope and applications in therapy and drug delivery / C.P. Phenix, M. Togtema, S. Pichardo [et al.] // *J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol. 17, Is. 1. – P. 136–153.
200. Hyaluronidase ointment in treatment of hypertrophic scars / M. Ali-begashvili, M. Loladze, T. Gabisonia [et al.] // *Georgian Med. News.* – 2020. – Vol. 308, Is. 11. – P. 140–143.
201. Hypertrophic Scarring / J. Escriva-Machado, E. Camacho-Quintero, A. Maciel-Miranda, S. Almeida-Navarro // in book: *Wound Healing.* – 2020. – 90792.

202. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies / G.G. Gauglitz, H.C. Korting, T. Pavicic [et al.] // *Mol. Med.* – 2011. – Vol. 17, Is. 1-2. – P. 113–125.
203. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury / C.C. Finnerty, M.G. Jeschke, L.K. Branski [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P. 1427–1436.
204. Hypertrophic scars and keloid – a review of their pathophysiology, risk factors and therapeutic management / D. Wolfram, A. Tzankov, P. Pulzl, H. Piza-Katzer // *Dermatol. Surg.* – 2009. – Vol. 35, Is. 2. – P. 171–181.
205. Hypertrophic Scars and Keloids: Conventional Treatments: Part 1 / A.C. Vivas, J.C. Tang, A.D. Maderal, M.H. Viera // *Cosmetic Dermatology.* – 2012. – Vol. 25, Is. 7. – P. 309–316.
206. 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. – Vol. 41, Is. 5. – P. 1043–1048.
207. Identification of biomarkers involved in differential profiling of hypertrophic and keloid scars versus normal skin / E. Suarez, F. Syed, T. Alonso-Rasgado, A. Bayat // *Arch. Dermatol. Res.* – 2015. – Vol. 307, Is. 2. – P. 115–133.
208. Identification of collagen types in tissues using HPLC-MS/MS / S. Pataridis, A. Eckhardt, K. Mikulikova [et al.] // *J. Sep. Sci.* – 2008. – Vol. 31, Is. 20. – P. 3483–3488.
209. Impact of facial burns: Relationship between depressive symptoms, self-esteem and scar severity / C.J. Hoogewerf, M.E. van Baar, E. Middelkoop, N.E. van Loey // *Gen. Hosp. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 36, Is. 3. – P. 271–276.
210. Improved microcirculation imaging of human skin in vivo using optical microangiography with a correlation mapping mask / W.J. Choi, R. Reif, S. Yousefi, R.K. Wang // *J. Biomed. Opt.* – 2014. – Vol. 19, Is. 3. – 036010.
211. 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. – Vol. 254, Is. 2. – P. 217–225.

212. In vivo assessment of human burn scars through automated quantification of vascularity using optical coherence tomography / Y.M. Liew, R.A. McLaughlin, P. Gong [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2013. – Vol. 18, Is. 6. – 061213.
213. Increased blood flow in keloids and adjacent skin revealed by laser speckle contrast imaging / Q. Liu, X. Wang, Y. Jia [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 2016. – Vol. 48, Is. 4. – P. 360–344.
214. Inhibition of Orail Store-Operated Calcium Channel Prevents Foam Cell Formation and Atherosclerosis / S.-J. Liang, D.-Y. Zeng, X.-Y. Mai [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2016. – Vol. 36, Is. 4. – P. 618–628.
215. Inhibition of Pathological Phenotype of Hypertrophic Scar Fibroblasts Via Coculture with Adipose-Derived Stem Cells / J. Deng, Y. Shi, Z. Gao [et al.] // *Tissue Eng. Part A.* – 2018. – Vol. 24, Is. 5-6. – P. 382–393.
216. Insights into the Pathophysiology of Hypertrophic Scars and Keloids: How Do They Differ? / F.M. Ghazawi, R. Zargham, M.S. Gilardino [et al.] // *Adv. Skin Wound Care.* – 2018. – Vol. 31, Is. 1. – P. 582–595.
217. International clinical recommendations on scar management / T.A. Mustoe, R.D. Cooter, M.H. Gold [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2002. – Vol. 110, Is. 2. – P. 560–571.
218. International clinical recommendations on scar management: Part 2 – Algorithms for Scar Prevention and Treatment / M.H. Gold, M. McGuire, T.A. Mustoe [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2014. – Vol. 40, Is. 8. – P. 825–831.
219. Interrater and intrarater reliability of the Semmes Weinstein aesthesiometer to assess touch pressure threshold in burn scars / J. Meirte, P. Moortgat, S. Truijen [et al.] // *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries.* – 2015. – Vol. 41, Is. 6. – P. 1261–1267.
220. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: a review / J.A. Ledon, J. Savas, K. Franca [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2013. – Vol. 39, Is. 12. – P. 1745–1757.

221. Intralesional triamcinolone acetonide for keloid treatment: a systematic review / B. Hochman, R.F. Locali, P.K. Matsuoka, L.M. Ferreira // *Aesthetic Plast. Surg.* – 2008. – Vol. 32, Is. 4. – P. 705–709.
222. Intraoperative Ultrasound to Accurately Gauge Scar Thickness and Identify Altered Intrascar Anatomy During Multimodal Revision of a Hypertrophic Chest Wall Burn Scar / A. Zhuang, S. Awasthi, J. Naheedy, A.C. Krakowski // *Dermatol. Surg.* – 2015. – Vol. 41, Is. 12. – P. 1444–1447.
223. Investigating the intra- and inter-rater reliability of a panel of subjective and objective burn scar measurement tools / K.C. Lee, A. Bamford, F. Gardiner [et al.] // *Burns.* – 2019. – Vol. 45, Is. 6. – P. 1311–1324.
224. Is radiation therapy for keloids acceptable? The risk of radiation-induced carcinogenesis / R. Ogawa, S. Yoshitatsu, K. Yoshida, T. Miyashita // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2009. – Vol. 124, Is. 4. – P. 1196–1201.
225. Issler-Fisher, A.C. Laser modulation of hyper-trophic scars: Technique and practice / A.C. Issler-Fisher, J.S. Waibel, M.B. Donelan // *Clin. Plast. Surg.* – 2017. – Vol. 44, Is. 4. – P. 757–766.
226. Juckett, G. Management of keloids and hypertrophic scars / G. Juckett, H. Hartman-Adams // *Am. Fam. Physician.* – 2009. – Vol. 80, Is. 3. – P. 253–260.
227. Keloid pathogenesis and treatment / A. Al-Attar, S. Mess, J. Thomassen [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 117, Is. 1. – P. 286–300.
228. Keloid scarring: understanding the genetic basis, advances, and prospects / A.S. Halim, A. Emami, I. Salahshourifar, T.P. Kannan // *Arch. Plast. Surg.* – 2012. – Vol. 39, Is. 3. – P. 184–189.
229. Keloid scars (part I): Clinical presentation, epidemiology, histology and pathogenesis / C. Philandrianos, N. Kerfant, C.Jr. Jaloux [et al.] // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* – 2016. – Vol. 61, Is. 2. – P. 128–135.
230. Keloid-derived keratinocytes exhibit an abnormal gene expression profile consistent with a distinct causal role in keloid pathology / J.M. Hahn, K. Glaser, K.L. McFarland [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2013. – Vol. 21, Is. 4. – P. 530–544.

231. Keloid-derived, plasma / fibrin-based skin equivalents generate de novo dermal and epidermal pathology of keloid fibrosis in a mouse model / Y.-S. Lee, T. Hsu, W.C. Chiu [et al.] // *Wound Repair and Regeneration*. – 2016. – Vol. 24, Is. 2. – P. 302–316.
232. Keloids: The paradigm of skin fibrosis – Pathomechanisms and treatment / J.P. Andrews, J. Marttala, E. Macarak [et al.] // *Matrix Biol.* – 2016. – Vol. 51. – P. 37–46.
233. Klifto, K.M. Laser management of hypertrophic burn scars: a comprehensive review / K.M. Klifto, M. Asif, C. Scott // *Hultman Burns Trauma*. – 2020. – Vol. 8. – 8 p.
234. Korkunda, S. Prophylaxis of pathological scarring in reconstructive plastic surgery / S. Korkunda, T. Grigorieva // *Proc. of the V World Asthma and Cord. Forum.* – New-York (USA), 2012. – P. 175–180.
235. Laser and intense pulsed light therapy for the treatment of hypertrophic scars: a systematic review / C. Vrijman, A.M. van Drooge, J. Limpens [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 165, Is. 5. – P. 934–942.
236. Laser fluorescence spectroscopy and optical tissue oximetry in the diagnosis of skin fibrosis / Y.V. Chursinova, D.A. Kulikov, D.A. Rogatkin [et al.] // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Vol. 8, Is. 1. – P. 38–45.
237. Laser therapy for prevention and treatment of pathologic excessive scars / R. Jin, X. Huang, H. Li [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2013. – Vol. 132, Is. 6. – P. 1747–1758.
238. Laser Therapy of Traumatic and Surgical Scars and an Algorithm for Their Treatment / A.N.B. Kauvar, S.L. Kubicki, A.K. Suggs, P.M. Friedman // *Lasers Surg. Med.* – 2020. – Vol. 2, Is. 2. – P. 125–136.
239. 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. – Vol. 150, Is. 2. – P. 187–193.

240. Li, J. Clinical therapeutic effects of platelet-rich plasma in patients with burn wound healing: A protocol for systematic review and meta-analysis / J. Li, W.-P. Hu, G. Zhong // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100, Is. 31. – e26404.
241. Lian, N. Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications / N. Lian, T. Li // *Biomed. Pharmacother.* – 2016. – Vol. 84. – P. 42–50.
242. Lineage tracing and genetic ablation of ADAM12(+) perivascular cells identify a major source of profibrotic cells during acute tissue injury / S. Dulauroy, S.E. Di Carlo, F. Langa [et al.] // *Nat. Med.* – 2012. – Vol. 18, Is. 8. – P. 1262–1270.
243. Logistics of building alaser practice for the treatment of hypertrophic burn scars / C.S. Hultman, R.E. Edkins, B.A. Cairns, A.A. Meyer // *Ann. Plast. Surg.* – 2013. – Vol. 70, Is. 5. – P. 581–586.
244. Mamalis, A. Light-emitting diode-generated red light inhibits keloid fibroblast proliferation / A. Mamalis, J. Jagdeo // *Dermatol. Surg.* – 2015. – Vol. 41, Is.1. – P. 35–39.
245. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with different types of scars and keloids / D. Ulrich, F. Ulrich, F. Unglab [et al.] // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2010. – Vol. 63, Is. 6. – P. 1015–1021.
246. Mechanical Forces in Cutaneous Wound Healing: Emerging Therapies to Minimize Scar Formation / L.A. Barnes, C.D. Marshall, T. Leavitt [et al.] // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. – 2018. – Vol. 7, Is. 2. – P. 47–56.
247. Mechanisms of pathological scarring: Role of myofibroblasts and current developments / V. Sarrazy, F. Billet, L. Micallef [et al.] // *Wound Repair and Regeneration*. – 2011. – Suppl. 1. – P. 10–15.
248. Michelle, C. Current Concepts in the etiology and treatment of keloids / C. Michelle, A.E. Brissett // *Facial Plastic Surgery*. – 2012. – Vol. 28. – P. 504–512.
249. Middelkoop, E. Scar therapy: new practical recommendations / E. Middelkoop, S. Monstrey, E. van den Kerckhove // *Questions of reconstructive and plastic surgery*. – 2013. – Vol. 1(44). – P. 56–60.

250. Morin attenuates diethylnitrosamine-induced rat liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by co-ordinated regulation of Hippo /Yap and TGF- $\beta$ 1 /Smad signalling / N.K. Perumal, M.K. Perumal, D. Halagowder, N.D. Sivasithamparam // *Biochimie.* – 2017. – Vol. 140. – P. 10–19.
251. Morrison, C.D. The Relevance of the TGF- $\beta$  Paradox to EMTMET Programs / C.D. Morrison, J.G. Parvani, W.P. Schiemann // *Cancer Lett.* – 2013. – Vol. 341, Is. 1. – P. 30–40.
252. Multispectral in vivo three-dimensional optical coherence tomography of human skin / A. Alex, B. Povazay, B. Hofer [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2010. – Vol. 15, Is. 2. – 026025.
253. Mustoe, T.A. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management / T.A. Mustoe // *Aesthetic Plast. Surg.* – 2008. – Vol. 32, Is. 1. – P. 82–92.
254. Myofibroblast proliferation and heterogeneity are supported by macrophages during skin repair / B.A. Shook, R.R. Wasko, G.C. Rivera-Gonzalez [et al.] // *Science.* – 2018. – Vol. 362 (641). – P. 2971.
255. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart / K.T. Weber, Y. Sun, S.K. Bhattacharya [et al.] // *Nature Reviews Cardiology.* – 2013. – Vol. 10, Is. 1. – P. 15–26.
256. N<sub>2</sub> non-thermal atmospheric pressure plasma promotes wound healing in vitro and in vivo: Potential modulation of adhesion molecules and matrix metalloproteinase-9 / S.U. Kang, J.W. Choi, J.W. Chang [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2017. – Vol. 26, Is. 2. – P. 163–170.
257. Naylor, M.C. Current concepts in the etiology and treatment of keloids / M.C. Naylor, A.E. Brissett // *Facial Plast. Surg.* – 2012. – Vol. 28, Is. 5. – P. 504–512.
258. Near-Field Resonance Microwave Sounding to Study Dielectric Properties of Different Skin Areas (Experimental Study) / A.K. Martusevich, A.A. Epishkina, E.S. Golygina [et al.] // *Modern technologies in medicine.* – 2020. – Vol. 5. – P. 57–60.

259. New developments on skin fibrosis – Essential signals emanating from the extracellular matrix for the control of myofibroblasts / J.N. Schulz, M. Plomann, G. Sengle [et al.] // *Matrix Biol.* – 2018. – Vol. 68–69. – P. 522–532.
260. Non-invasive evaluation of therapeutic response in keloid scar using diffuse reflectance spectroscopy / C.K. Hsu, S.Y. Tzeng, C.C. Yang [et al.] // *Biomedical optics express.* – 2015. – Vol. 6, Is. 2. – P. 390–404.
261. Non-thermal Plasma Exposure Rapidly Attenuates Bacterial AHL-Dependent Quorum Sensing and Virulence / P.B. Flynn, A. Buseti, E. Wielogorska [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – 26320.
262. Novel Insights on Understanding of Keloid Scar: Article Review / W. Mari, S.G. Alsabri, N. Tabal [et al.] // *J. Am. Coll. Clin. Wound Spec.* – 2015. – Vol. 7, Is. 1-3. – P. 1–7.
263. 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. – Vol. 9. – CD003826.
264. Objective color measurements: clinimetric performance of three devices on normal skin and scar tissue / M. van der Wal, M. Bloemen, P. Verhaegen [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2013. – Vol. 34, Is. 3. – P. 187–194.
265. Objective scar assessment – a new method using standardized digital imaging and spectral modelling / I.S. Kaartinen, P.O. Valisuo, J.T. Alander, H.O. Kuokkanen // *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries.* – 2011. – Vol. 37, Is. 1. – P. 74–78.
266. Ogawa, R. An overview of the pathogenesis, prevention and treatment of keloids / R. Ogawa // *Eur. Surg.* – 2012. – Vol. 44, Is. 2. – P. 85–90.
267. Ogawa, R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis / R. Ogawa // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2017. – Vol. 18, Is. 3. – P. 606.
268. Oleanolic acid inhibits hypertrophic scarring in the rabbit ear model / Y. Wei, X. Yan, L. Ma [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2011. – Vol. 36, Is. 5. – P. 528–533.

269. Ong, M.W. Fractional laser resurfacing for acne scars: a review / M.W. Ong, S.J. Bashir // *Br. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 166, Is. 6. – P. 1160–1169.
270. Opposite effects of non-thermal plasma on cell migration and collagen production in keloid and normal fibroblasts / S.U. Kang, Y.S. Kim, Y.E. Kim [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, Is. 11. – e0187978.
271. Optical coherence tomography (OCT) of collagen in normal skin and skin fibrosis / O. Babalola, A. Mamalis, H. Lev-Tov, J. Jagdeo // *Arch. Dermatol. Res.* – 2014. – Vol. 306, Is. 1. – P. 1–9.
272. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J.S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87, Is. 1. – P. 315–424.
273. Partial epithelial-mesenchymal transition in keloid scars: regulation of keloid keratinocyte gene expression by transforming growth factor- $\beta$ 1 / J.M. Hahn, K.L. McFarland, K.A. Combs, D.M. Supp // *Burns Trauma.* – 2016. – Vol. 4, Is. 1. – P. 30.
274. Patel, P.A. Treatment outcomes for keloid scar management in the pediatric burn population / P.A. Patel, J.K. Bailey, K.P. Yakuboff // *Burns.* – 2012. – Vol. 38, Is. 5. – P. 767–771.
275. Patient and physician assessment of surgical scars: a systematic review / J. Zhang, C.J. Miller, V. O'Malley [et al.] // *JAMA Facial Plast. Surg.* – 2018. – Vol. 20, Is. 4. – P. 314–323.
276. Penn, J.W. The role of TGF-P family in wound healing, burns and scarring: a review / J.W. Penn, A.O. Grobbelaar, J.K. Rolfe // *Int. J. Burn Trauma.* – 2012. – Vol. 2, Is. 1. – P. 18–28.
277. Plasma inactivation of bacterial endospores on wheat grains and polymeric model substrates in a dielectric barrier discharge / D. Butscher, D. Zimmermann, M. Chuppler, P.R. von Rohr // *Food Control.* – 2016. – Vol. 60. – P. 636–645.

278. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of 26 randomized controlled trials / J. Tan, H. Chen, L. Zhao, W. Huang // *Arthroscopy*. – 2021. – Vol. 37, Is. 1. – P. 309–325.
279. Potential cellular targets and antibacterial efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma / M.Y. Alkawareek, S.P. Gorman, W.G. Graham, B.F. Gillmore // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2014. – Vol. 43, Is. 2. – P. 154–160.
280. Powell, H.M. Mechanomodulation of Burn Scarring Via Pressure Therapy / H.M. Powell, B. Nedelec // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. – 2021. – 0061.
281. Predictive validity of short term scar quality on final burn scar outcome using the Patient and Observer Scar Assessment Scale in patients with minor to moderate burn severity / H. Goei, C.H. van der Vlies, W.E. Tuinebreijer [et al.] // *Burns*. – 2017. – Vol. 43, Is. 4. – P. 715–723.
282. Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children / B. Berman, M.H. Viera, S. Amini [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2008. – Vol. 19, Is. 4. – P. 989–1006.
283. Psychological consequences of pediatric burns from a child and family perspective: a review of the empirical literature / A. Bakker, K.J. Maertens, M.J. Van Son, N.E. Van Loey // *Clin. Psychol. Rev.* – 2013. – Vol. 33, Is. 3. – P. 361–371.
284. Quantitative measurement of hypertrophic scar: intrarater reliability, sensitivity, and specificity / B. Nedelec, J.A. Correa, G. Rachelska [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2008. – Vol. 29, Is. 3. – P. 489–500.
285. Querido, W. Applications of Vibrational Spectroscopy for Analysis of Connective Tissues / W. Querido, S. Kandel, N. Pleshko // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, Is. 4. – P. 922–928.
286. Randomized Study to Evaluate the Efficacy Fractional CO<sub>2</sub> Laser, Microneedling and Platelet Rich Plasma in Post-Acne Scarring / T. Pooja, K.V.T. Gopal, T. Narayana Rao [et al.] // *Indian Dermatol. Online J.* – 2020. – Vol. 11, Is. 3. – P. 349–354.

287. Rasch-analysis of the Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) in burn scars / M. van der Wal, W. Tuinebreijer, M. Bloemen [et al.] // *Wound Rep. Regen.* – 2010. – Vol. 18, Is. 6. – P. 13–23.
288. Reliability of scar assessments performed with an integrated skin testing device – The DermaLab Combo((R)) / T.U. Gankande, J.M. Duke, P.L. Danielsen [et al.] // *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries.* – 2014. – Vol. 40, Is. 8. – P. 1521–1529.
289. Reproducibility of repeated measurements on post-burn scars with Dermascan C / E. van den Kerckhove, F. Staes, M. Flour [et al.] // *Skin Res. Technol.* – 2003. – Vol. 9, Is. 1. – P. 81–84.
290. Riquet, D. Stimulated infrared thermography applied to differentiate scar tissue from peri-scar tissue: a preliminary study / D. Riquet, N. Houel, J.L. Bodnar // *Journal of medical engineering & technology.* – 2016. – Vol. 40, Is. 6. – P. 307–314.
291. Scar Management Practical Guidelines / E. Middelkoop, S. Monstrey, L. Teot, J.J. Vranckx. – Maca-Cloetens, 2011. – P. 1–109.
292. Scar prevention using laser-assisted skin healing (LASH) in plastic surgery / A. Capon, G. Iarmarcovai, D. Gonnelli [et al.] // *Aesthetic Plast. Surg.* – 2010. – Vol. 34, Is. 4. – P. 438–446.
293. Schisandrin, A. Enhances the cytotoxicity of doxorubicin by the inhibition of nuclear factor-kappa B signaling in a doxorubicinresistant human osteosarcoma cell line / A. Schisandrin // *RSC Advances.* – 2015. – Vol. 5, Is. 18. – P. 13972–13984.
294. Schneider, M. Keloids: Which treatment is best for your patient? / M. Schneider, E. Meites, S.P. Daane // *J. Fam. Pract.* – 2013. – Vol. 62, Is. 5. – P. 227–233.
295. Shanthi, F.X.M. Comparison of intralesional verapamil with intralesional triamcinolone in the treatment of hypertrophic scars and keloids / F.X.M. Shanthi, E. Kalpana, P. Dhanraj // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2008. – Vol. 74, Is. 4. – P. 343–348.

296. Sharma, S. Treatment of small keloids with intralesional 5-fluorouracil alone vs. intralesional triamcinolone acetonide with 5-fluorouracil / S. Sharma, R. Bassi, A. Gupta // *Journal of Pakistan Association Dermatologists*. – 2012. – Vol. 22, Is.1. – P. 35–40.
297. Shih, B. Genetics of keloid scarring / B. Shih, A. Bayat // *Arch. Dermatol. Res.* – 2010. – Vol. 302, Is. 5. – P. 319–339.
298. Shine on: Review of laser- and light-based therapies for the treatment of burn scars / C.S. Hultman, R.E. Edkins, C.N. Lee [et al.] // *Dermatol. Res. Pract.* – 2012. – 243651.
299. Sidgwick, G.P. Extracellular matrix molecules implicated in hypertrophic and keloid scarring / G.P. Sidgwick, A. Bayat // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol. 26, Is. 2. – P. 141–152.
300. Slemp, A.E. Keloids and scars: a review of keloid and scars, their pathogenesis, risk factors, and management / A.E. Slemp, R.E. Kirshner // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2006. – Vol. 18, Is. 4. – P. 396–402.
301. Sobhy, N. Study of fractional ablative laser in surgical and traumatic scar / N. Sobhy, A. El-Shafaei, N. Kamal // *Our Dermatol. Online*. – 2012. – Vol. 3, Is. 3. – P. 188–195.
302. Spectrophotometric intracutaneous analysis for the assessment of burn wounds: a service evaluation of its clinical application in 50 burn wounds / A. Tan, F.A. Pedrini, G. Oni [et al.] // *Burns*. – 2017. – Vol. 3, Is. 3. – P. 549–554.
303. Sustainable effect of skin stretching for burn scar excision: long-term results of a multicenter randomized controlled trial / P.D. Verhaegen, M.B. van der Wal, M.C. Bloemen [et al.] // *Burns*. – 2011. – Vol. 37, Is. 7. – P. 1222–1228.
304. Tanzi, E.L. Laser treatment of scars / E.L. Tanzi, T.S. Alster // *Skin Therapy Lett.* – 2004. – Vol. 9, Is. 1. – P. 4–7.
305. Teplyi, V. The usage of radiofrequency ablation for treatment of keloids and hypertrophic scars / V. Teplyi, K. Grebchenko // *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* – 2019. – Vol. 24. – P. 561–573.

306. The effects of conservative treatments on burn scars: A systematic review / M. Anthonissen, D. Daly, T. Janssens, E. van den Kerckhove // *Burns*. – 2016. – Vol. 42, Is. 3. – P. 508–518.
307. The Effects of the Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) Signaling Pathway on Cell Proliferation and Cell Migration are Mediated by Ubiquitin Specific Protease 4 (USP4) in Hypertrophic Scar Tissue and Primary Fibroblast Cultures / Y. Huang, Y. Wang, X. Wang [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2020. – Vol. 26. – e920736.
308. The recovery of post-burn hypertrophic scar in a monitored pressure therapy intervention programme and the timing of intervention / P. Li, CW Ping Li-Tsang [et al.] // *Burns*. – 2018. – Vol. 44, Is. 6. – P. 1451–1467.
309. The reproducibility and clinical utility of the 3D camera for measuring scar height, with a protocol for administration / Z. Tyack, M. Simons, R.M. Kimble [et al.] // *Skin. Res. Technol.* – 2017. – Vol. 23, Is. 4. – P. 463–470.
310. The Scarbase Duo(®): Intra-rater and inter-rater reliability and validity of a compact dual scar assessment tool / M. Fell, J.I. Meirte, M. Anthonissen [et al.] // *Burns*. – 2016. – Vol. 42, Is. 2. – P. 336–344.
311. The treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional bleomycin in skin of color / K. Payapvipapong, N. Niumpradit, C. Piriyanand [et al.] // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2015. – Vol. 14, Is. 1. – P. 83–90.
312. Therapeutic potential of fibroblast growth factor-2 for hypertrophic scars: upregulation of MMP-1 and HGF expression / H. Eto, H. Suga, N. Aoi [et al.] // *Lab. Invest.* – 2012. – Vol. 92. – P. 214–223.
313. Therapies with emerging evidence efficacy: Avotermin for the improvement of scarring / J. Bush, K. Soo, T. Masoon [et al.] // *Dermatol. Res. Pract.* – 2010. – 690613.
314. Topical silicone gel versus placebo in promoting the maturation of burn scars: a randomized controlled trial / M. van der Wal, P.P. van Zuijlen, P.P. van de Ven, E. Middelkoop // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2010. – Vol. 126, Is. 2. – P. 524–531.

315. Topical tamoxifen therapy in hypertrophic scars or keloids in burns / A. Gragnani, M. Warde, F. Furtado, L.M. Ferreira // *Arch. Dermatol. Res.* – 2010. – Vol. 302, Is. 1. – P. 1–4.
316. Toward understanding, scarless skin wound healing and pathological scarring / S.-M. Karppinen, R. Heljasvaara, D. Gullberg [et al.] // *F1000Res.* – 2019. – Vol. 8. – P. 787.
317. Towards a physiology-based measure of pain: patterns of human brain activity distinguish painful from non-painful thermal stimulation / J.E. Brown, N. Chatterjee, J. Younger, S. Mackey // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, Is. 9. – e24124.
318. Transcriptional inhibition of hypertrophic scars by a gene silencer, pyrrole-imidazole polyamide, targeting the TGF- $\beta$ 1 promoter / H. Washio, N. Fukuda, H. Matsuda [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2011. – Vol. 131, Is. 10. – P. 1987–1995.
319. Transforming Growth Factor Beta Family: Insight into the Role of Growth Factors in Regulation of Fracture Healing Biology and Potential Clinical Applications / Ł.A. Poniatowski, R. Wojdasiewicz, R. Gasik, D. Szukiewicz // *Mediators Inflamm.* – 2015. – 137823.
320. Transgenic mice overexpressing CD109 in the epidermis display decreased inflammation and granulation tissue and improved collagen architecture during wound healing / J. Vorstenbosch, C. Gallant-Behm, A. Trzeciak [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2013. – Vol. 21, Is. 2. – P. 235–246.
321. Treatment of keloid scars post-shave excision with 5% imiquimod cream: a prospective, double-blind, placebo-controlled pilot study / B. Berman, C. Harisson-Balestra, O.A. Perez [et al.] // *J. Drugs Dermatol.* – 2009. – Vol. 8, Is. 5. – P. 455–458.
322. Treatment of keloids and hypertrophic scars using bleomycin / H. Aggarwal, A. Saxena, P.S. Lubana [et al.] // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2008. – Vol. 7, Is. 1. – P. 43–49.
323. Treatment of keloids and hypertrophic scars with bleomycin and electroporation / G. Manca, P. Pandolfi, C. Gregorelli [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2013. – Vol. 132, Is. 4. – P. 1621–1630.

324. Uebelhoer, N.S. Ablative fractional resurfacing for the treatment of traumatic scars and contractures / N.S. Uebelhoer, E.V. Ross, P.R. Shumaker // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2012. – Vol. 31, Is. 2. – P. 110–120.
325. Ultrapulsed fractional ablative carbon dioxide laser treatment of hypertrophic burn scars: evaluation of an in-patient controlled, standardized treatment approach / H. Schwaiger, S. Steckmeier, T. Ruzicka, G.G. Gauglitz // *Lasers Med. Sci.* – 2017. – Vol. 32, Is. 5. – P. 1031–1040.
326. Ultrasound is a reproducible and valid tool for measuring scar height in children with burn scars: A cross-sectional study of the psychometric properties and utility of the ultrasound and 3D camera / M. Simons, E.G. Kee, R. Kimble, Z. Tyack // *Burns.* – 2017. – Vol. 43, Is. 5. – P. 993–1001.
327. Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures / S. Monstrey, E. Middelkoop, J.J Vrankx [et al.] // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2014. – Vol. 67, Is. 8. – P. 1017–1025.
328. Use of argon plasma coagulation in digestive endoscopy: a concise review / M. Zippi, G. Traversa, A. Cocco [et al.] // *La Clinica terapeutica.* – 2012. – Vol. 163, Is. 6. – P. 1435–1440.
329. Virtual skin biopsy by optical coherence tomography: the first quantitative imaging biomarker for scleroderma / G. Abignano, S.Z. Aydin, C. Castillo-Gallego [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2013. – Vol. 72, Is. 11. – P. 1845–1851.
330. What is the prevalence of hypertrophic scarring following burns? / K.M. Bombaro, L.H. Engrav, G.J. Carrougher [et al.] // *Burns.* – 2003. – Vol. 29, Is. 4. – P. 299–302.
331. Willows, B.M. Laser in the management of burn scars / B.M. Willows, M. Ilyas, A. Sharma // *Burns.* – 2017. – Vol. 43, Is. 7. – P. 1379–1389.
332. Wollina, U. Improvement of hypertrophic scars with intralesion injections of hyaluronidase / U. Wollina, A. Goldman // *Georgian Med News.* – 2020. – Vol. 301. – P. 41–43.

333. Wound healing / P.H. Wang, B.S. Huang, H.C. Horng [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2018. – Vol. 81, Is. 2. – P. 94–101.
334. Wu, X.-L. Clinical study on keloid treatment with intralesional injection of low concentration 5-fluorouracil / X.-L. Wu, W. Liu, Y.-L. Cao // *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* – 2009. – Vol. 22, Is. 1. – P. 44–46.
335. Wynn, T.A. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis / T.A. Wynn, K.M. Vannella // *Immunity.* – 2016. – Vol. 44, Is. 3. – P. 450–462.
336. Xin, Y. Analgesic effect of topical lidocaine is enhanced by cold atmospheric plasma pretreatment in facial CO<sub>2</sub> laser treatments / Y. Xin, X. Wen, X. Jiang // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2021. – Vol. 20, Is. 9. – P. 2794–2799.
337. Yoo, M.G. Keloids and hypertrophic scars: characteristic vascular structures visualized by using dermoscopy / M.G. Yoo, I.H. Kim // *Ann.* – 2014. – Vol. 26, Is. 5. – P. 603–609.
338. Zheng, T. Exosomes derived from ADSCs containing miR-378 promotes wound healing by targeting caspase-3 / T. Zheng, W. Shao, J. Tian // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2021. – 12 p.
339. Zhu, Z. The molecular basis of hypertrophic scars / Z. Zhu, J. Ding, E.E. Tredget // *Burn Trauma.* – 2016. – Vol. 4, Is. 2. – 12 p.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

### Шкала определения риска развития патологического рубца (в баллах)

№	Показатель	0	1
1	Возраст		
	До 18 лет		1
	Старше 18 лет	0	
2	Группа крови		
	0(I), B(III)	0	
	A(II), AB(IV)		1
3	Артериальная гипертензия		
	Нет	0	
	Есть		1
4	Заболевания соединительной ткани		
	Нет	0	
	Есть		1
5	Нарушения функции иммунной системы		
	Нет	0	
	Есть		1
6	Семейный анамнез: наличие у родителей патологических рубцов		
	Нет	0	
	Есть		1
7	Ранее имевшие место травмы и операции		
	Нет	0	
	Есть		1
8	Старые патологические рубцы на теле		
	Нет	0	
	Есть		1
9	Хронические воспалительные заболевания		
	Нет	0	
	Есть		1
10	Характеристики кожи		
	Растяжимость кожи		
	Нормальная или повышена	0	
	Понижена		1
11	Дерматоскопия: сосудистый рисунок кожи		
	Выражен избыточно		1
	Выражен слабо или норма	0	

12	Дерматоскопия: плотность меланоцитов в коже		
	Низкая или средняя	0	
	Высокая		1
13	Дерматоскопия: наличие трещин и участков изъязвления кожи		
	Нет	0	
	Есть		1
14	Фототип кожи по Фицпатрику:		
	1–2 фототип	0	
	3–6 фототип		1
15	Тип ацетилирования		
	Быстрый		1
	Медленный	0	
16	Класс выполняемой или выполненной операции		
	Операция 1–2 класс	0	
	Операция 3–4 класс		1
17	Тип раны:		
	Линейная (резаная)	0	
	С неровными краями (рваная, рубленая, раздавленная, разможжённая, ушибленная)		1
18	Локализация операционной раны или повреждения		
	Расположение в функционально неактивных зонах	0	
	Расположение в функционально активных зонах		1
19	Степень соответствия длинной оси раны силовым линиям Лангера		
	Полностью соответствует	0	
	Не соответствует, идет под углом или перпендикулярно		1
20	Вид заживления		
	Первичное натяжение	0	
	Вторичное натяжение		1

### Степень риска по сумме факторов

Количество факторов			Риск
Пункты 1–15	Пункты 16–20	Всего	
1–4	1–2	1–6	Минимальный
5–10	3–4	8–14	Умеренный
11–15	5	15–20	Высокий

## Шкала субъективной и объективной оценки рубца (POSAS)

Шкала POSAS												
Оценка врача												
Параметр	Оценка в баллах от 1 (напоминает нормальную кожу) до 10 (максимальная выраженность)										Примечания	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Васкуляризация												Нормальный, розовый, красный, багровый, смешанный цвет
Пигментация												Гипопигментация, гиперпигментация, смешанная
Толщина												Толще, тоньше окружающей кожи
Рельеф поверхности												Выше, ниже окружающей кожи, смешанный
Эластичность												Мягкий, твердый, смешанный
Площадь рубца относительно исходной раны												Экспансия, контрактура, смешанная
Общая оценка внешнего вида рубца*												
Оценка пациента												
Нет дискомфорта	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Максимальный дискомфорт	
Болезненность												
Зуд												
Выглядит как нормальная кожа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень отличается	
Цвет												
Плотность												
Толщина												
Рельеф поверхности												
Общая оценка внешнего вида рубца*												

\* Не учитывается в общий балл.