

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Ставрополь – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Лаврешин Петр Михайлович**
доктор медицинских наук, профессор **Минаев Сергей Викторович**

Официальные оппоненты:

Татьянченко Владимир Константинович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра оперативной хирургии, клинической анатомии и патологической анатомии, заведующий кафедрой

Федосеев Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, заведующий кафедрой

Цап Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра детской хирургии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «__» _____ 2022 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.070.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ставропольского государственного медицинского университета по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310 и на сайте www.stgmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Корой Павел Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Hahn J.M. et al., 2016).

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 кожи в общей популяции составляет от 4,5 до 16% в разных регионах мира (Hahn J.M. et al., 2016). 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) (Liu Q. et al., 2016). Возникновение избыточных рубцов может приводить к инвалидизации, развитию нервно-психических расстройств и стойкой нетрудоспособности (Лаврешин П.М. и др., 2015; Bhedi A. et al., 2013; Gong P. et al., 2014; Philandrianos C. et al., 2016; Sato C. et al., 2018).

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 (Кирьянова В.В., Максимов А.В., 2012; Андреев А.А. и др., 2014; Талыбова А.П. и др., 2017, Wei Y. et al., 2011; Perumal N.K. et al., 2017). 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 (Ярмолинская М.И. и др., 2012; Филиппова О.В. и др., 2013; Middelkoop E. et al., 2011; Middelkoop E. et al., 2013; Monstrey S. et al., 2014).

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 (Байтингер В.Ф.,

Пайтян К.Г., 2013; Kaartinen I.S. et al., 2011; Gankande T.U. et al., 2014; Agabalyan N.A. et al., 2017). 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 параллельно инвазивных, при необходимости, 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 (Ghazawi F.M. et al., 2018). 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 (Байтингер В.Ф. и др., 2013; Kaartinen I.S. et al., 2011; Agabalyan N.A. et al., 2017).

В настоящее время известны различные методы профилактики и лечения рубцов, однако их эффективность имеет ограниченный характер (Вертиева Е.Ю. и др., 2015; van der Wal M. et al., 2010; Monstrey S. et al., 2014; Berman B. et al., 2017; Shook B.A. et al., 2018; Khalid F. et al., 2019) ввиду некоторых причин: отсутствия целостного представления о комплексе патогенетических механизмов развития рубцовых деформаций (Дубенский В.В., Валиев Т.М., 2015; Скальский С.В., 2017; Шпигель А.С., Грешнова З.А., 2016; Krieg T. et al., 2012; Naylor M.C., Brissett A.E., 2012; Uebelhoer N.S. et al., 2012; Kang S.U. et al., 2017; Zhu Z. et al., 2016), вариабельности процесса рубцеобразования (Gauglitz G.G., 2013), недостаточного применения современных методов диагностики, сложности прогнозирования процессов рубцевания (Трыкова И.А., 2013; Shih B. et al., 2010; Monstrey S. et al., 2014; Ghazawi F.M. et al., 2018; Karppinen S.-M. et al., 2019). 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 (Парамонов Б.А., 2015; Уракова Е.В., 2017; Черняков А.В., 2017; Суркичин С.И., 2020). 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 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 персонафицированную 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, применяемая в клинической практике.

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

Впервые разработан персонафицированный 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 работы. Разработанный метод выявления риска развития патологических рубцов после травм и операций с использованием программы для персонального компьютера позволит персонализировано 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 персона-

фицированный 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 Став-

ропольского 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 – РW40 «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 τ 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 персонального компьютера «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 персонального компьютера «Диспансерная карта раны-рубца» (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-рубца», ультразвукового исследования 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, цепагин, 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, цепагин и гепарин 2 раза в день, аппликации на область рубца из смеси раствора диметилсульфоксида и 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), валидных методов диагностики, с последующим применением методов статистической обработки. Статистическая обработка материала проводилась с использованием STATISTICA v.10.0. (StatSoft, США) и StatTech v. 2.1.0 (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 непосредствен-

ном 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 данного исследования используются в учебных программах федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации и апробация работы. По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, в том числе 24 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных работ, а также 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-м ежегодном Конгрессе Панарабской ассоциации хирургов (Иордания, Амман, 2017); 14-м Международном конгрессе кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов (Турция, Анталия, 2018); 9-м Национальном педиатрическом конгрессе (Турция, Адана, 2018); Краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Краснодар, 2018); Краевой научно-практической конфе-

ренции «Актуальные вопросы хирургии» (Краснодар, 2019); VIII Международной научной интернет-конференции (Анапа, 2020); Краевой научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Краснодар, 2020); конференции Института лазерной и эстетической медицины (онлайн, Индия, Германия, Великобритания, 2020); конгрессе 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); на совместном заседании кафедр общей хирургии, госпитальной хирургии, факультетской хирургии с курсом урологии, хирургии и эндохимирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии, детской хирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ МЗ РФ (Ставрополь, 2022). Диссертация обсуждена совместно с Проблемной комиссией по гнойной хирургической инфекции Научного Совета Российской Ассоциации детских хирургов.

Объем и структура работы. Работа изложена на 297 страницах, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Диссертация иллюстрирована 68 рисунками и 84 таблицами. Список литературы содержит 120 отечественных и 219 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Исследование проведено 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 «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя, ГБУЗ СК «Краевая клиническая больница», ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» г. Ставрополя. Критерии включения идентичны для всех групп: возраст – 12–55 лет, пол – женский, мужской; пациенты с хирургическими заболеваниями и травмами, требующими оперативного вмешательства; ожоги 2–3 ст. до 30% поверхности тела не более 3-х

суток от момента получения травмы; 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-х месяцев после оперативного вмешательства; патологические формирующиеся избыточные рубцы после травм на всех участках тела на ранних этапах созревания до 3-х месяцев после повреждения; согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: отказ пациента; наличие воспалительных и инфекционных заболеваний; наличие гормональных декомпенсированных расстройств; врожденные патологии соединительной ткани; постоянный прием гормональных препаратов, цитостатических химиопрепаратов; возраст младше 12 лет и старше 55 лет; невозможность контакта с пациентом по различным причинам; почечная и печеночная недостаточности; критические состояния (шок); келоидоз; ожоги 1-й степени и ожоги более 30% поверхности тела (рис. 1).

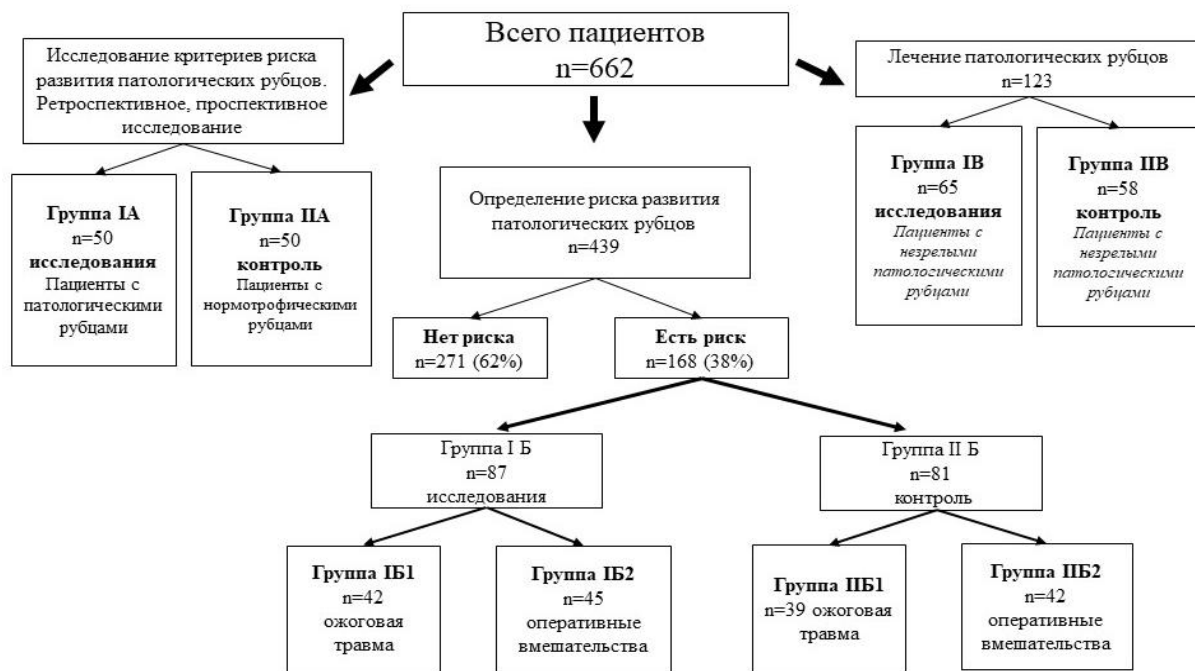


Рис. 1 – Схема распределения пациентов по группам на всех этапах исследования

Для выявления риска развития избыточного рубца у пациентов после травмы или операции (100 человек) проведено изучение анамнестических данных, сравнительный анализ лабораторных данных, включая группы крови, описания соматического статуса, семейного анамнеза, видов проведенного лече-

ния, 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. 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), состоящая из маркеров риска, оцениваемых в баллах. Определены условные степени риска развития патологических рубцов: минимальный риск 1–6 баллов, средняя степень – 8–14, высокая степень – 15–20 баллов. Проведение профилактики развития патологических рубцов показано при всех случаях выявления 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, разделенных на две равнозначные по возрасту и полу группы.

Всем пациентам с ожоговой травмой проводилась идентичная системная терапия с применением антибактериальной, инфузионной, дезинтоксикационной, противошоковой, симптоматической терапии, обезболиванием и противовоспалительной, антигистаминной, нутритивной поддержкой соответственно тяжести травмы и общесоматическому статусу.

В IБ1 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 (рис. 2).

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, интраоперационной стимуляцией регенерации, применением концентрированной ОТА внутридермальным введением по периферии раны, перед укладкой и адаптацией лоскута раневое ложе обрабатывается оставшимся в пробирке раствором ОТА. Далее проводилась 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).

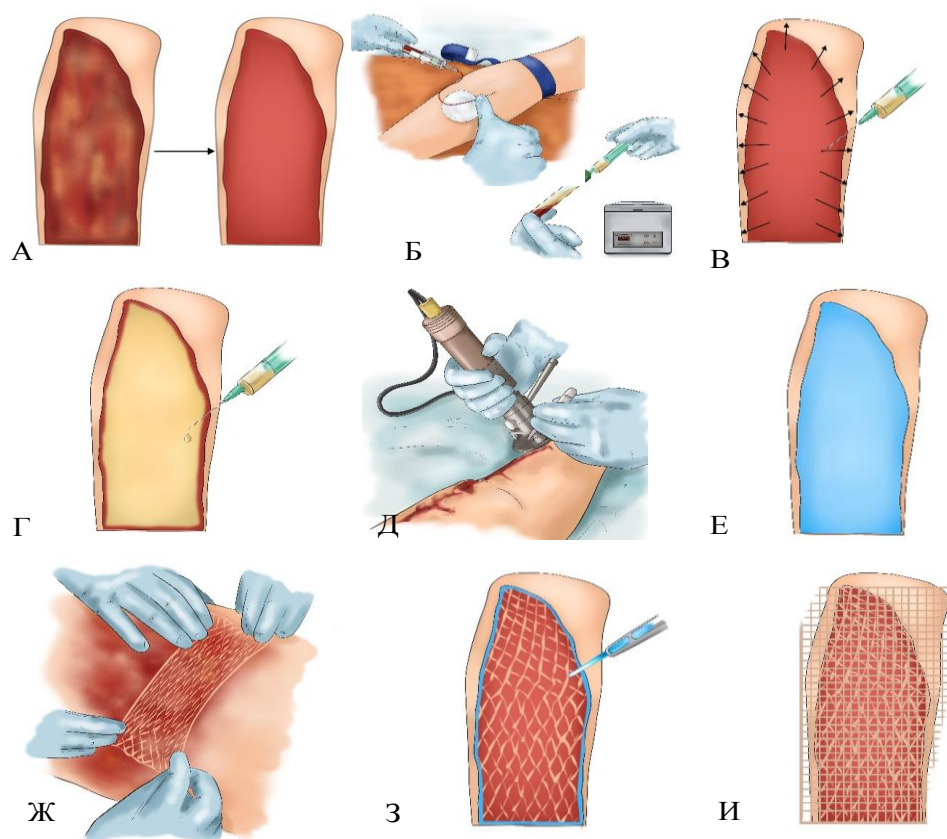


Рис. 2 – Этапы оперативного вмешательства: А – некрэктомия раны; Б – взятие крови из вены, центрифугирование и получение ОТА; В – введение ОТА в здоровую кожу со стороны раны; Г – орошение ОТА дна раны; Д – забор кожного лоскута дисковым электродерматомом; Е – обработка донорской раны потоком холодной плазмы; Ж – адаптация перфорированного кожного лоскута на ране; З – обработка краев здоровой кожи и лоскутов потоком холодной плазмы; И – закрытие трансплантатов сетчатым раневым покрытием

Во второй группе – контроля, состоявшей из 39 пациентов, 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 получе-

ния травмы после выполнения некрэктомии за 1–3 суток до аутодермотрансплантации или с одномоментной некрэктомией и 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.

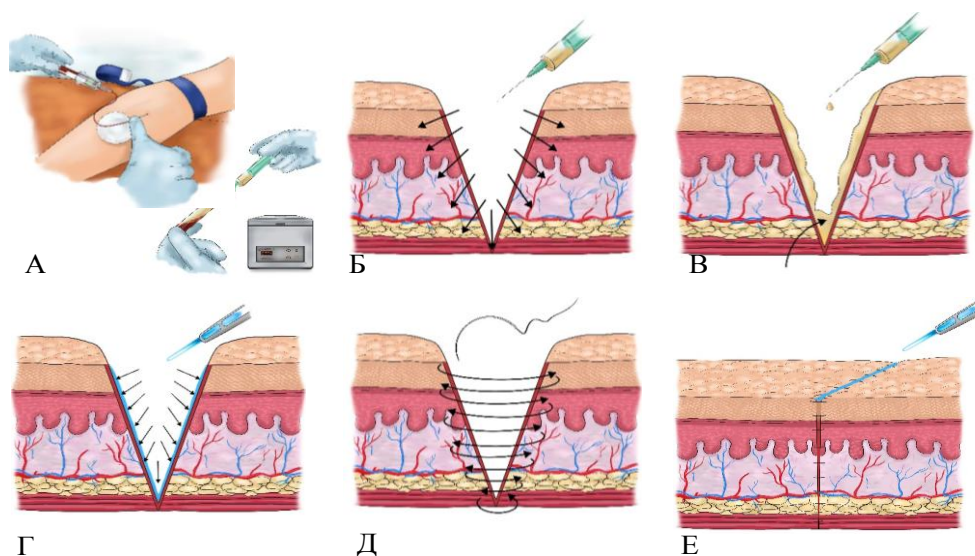


Рис. 3 – Этапы оперативного вмешательства с применением ОТА и потока холодной плазмы: А – забор крови из вены, центрифугирование, получение ОТА; Б – введение ОТА в ткани со стороны раны; В – обработка раствором ОТА раневого канала; Г – обработка раневого канала потоком холодной плазмы; Д – ушивание раны; Е – обработка линии швов потоком холодной плазмы

В ИБ2 группе, исследования, оперативное лечение выполнялось с использованием метода применения холодной плазмы и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (рис. 3) с целью, за счет создания благоприятных для заживления условий и аутоstimуляции репаративной регенерации, сократить срок заживления послеоперационной раны и снизить риск развития патологического рубца.

II группа – контроля. Пациентам выполнялось традиционное завершение операции: гемостаз с использованием диатермокоагуляции или других тради-

ционных методик, закрытие раны кожными швами с использованием атравматических методик.

Для реализации послеоперационного ведения пациентов с ранами и рубцами применяли разработанную программу для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубца» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020661221 от 18.09.2020) (рис. 4). Данная программа устанавливается на любой персональный компьютер. 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».



Рис. 4 – Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ №2019666850 от 16.12.2019 и №2020661221 от 18.09.2020

Разработана программа для ЭВМ в виде приложения для мобильных устройств «Дневник рубца» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019666850 от 16.12.2019) (рис. 4), 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. Параметры, по которым происходит оценка в приложении «Дневник рубца», идентичны таковым в программе «Диспансерная карта раны-рубца», 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.

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.

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 субъективных и объективных данных, получаемых при осмотре и опросе пациента, данных ультразвуковой диагностики и дерматоскопии.

В группе IB исследования 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. 58 пациентов составили группу контроля IB, 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-рубца», данных УЗИ и дерматоскопии рубца в динамике.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 и распределенные на основании проводимого исследования в группу IA (основную), состоящую из 50 пациентов с уже сформированными патологическими рубцами после перенесенных травм, включая ожоговые поражения, и оперативных вмешательств, возраст 12–55 лет; и группу ПА (контроля) – 50 пациентов с развившимися после перенесенных оперативных вмешательств и ожоговых травм нормотрофическими рубцами, в возрасте от 12 до 55 лет, обоего пола, у которых 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 у каждого из 50 пациентов основной группы было выявлено разное количество маркеров патологического рубцевания по разработанной «Шкале оценки риска развития патологических рубцов» в виде программы для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации №202161420 от 19.03.2021). 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 (рис. 5). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

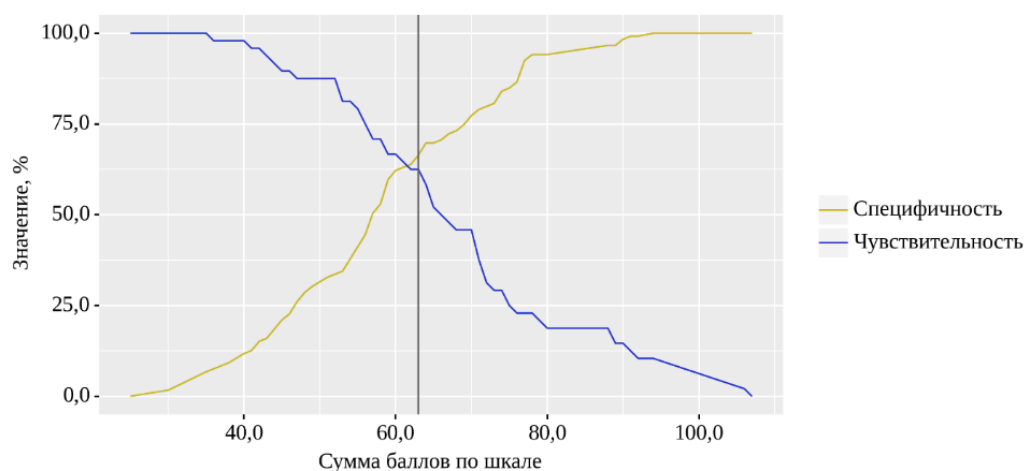


Рис. 5 – Анализ чувствительности и специфичности модели

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 получение 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 исследовании эффективности комплексной интра- и послеоперационной профилактики развития патологических рубцов определено, что 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 многопро-

фильных стационарах, так и в специализированных медицинских учреждениях с высокотехнологичными видами помощи.

При сравнительном анализе данных заживления ран у пациентов всех групп профилактики и контроля, объединенных в связи с идентичностью процессов заживления и формирования рубцовой ткани, получены следующие результаты:

Применение ОТА в сочетании с обработкой раны потоком холодной плазмы улучшает заживление за счет различных факторов роста и цитокинов, секретируемых из α -гранул тромбоцитов. Проведен анализ показателей активности экстрацеллюлярного (внеклеточного) матрикса в периферической крови. При этом экспрессия TGF- β динамически возрастает в IB группе, что говорит о белкосинтетической активности фибробластов и цитокинов, в сравнении с IB группой, где наблюдается достоверное снижение уровня TGF- β ($p=0,038$). Показатель EGF динамически возрастает во IB группе, что можно расценивать как фактор развития патологического рубцевания, так как в IB группе нет скачков роста эпителия с возможным образованием избыточной соединительной ткани (табл. 1).

Таблица 1 – Показатель экспрессии основных маркеров регенерации, нг/мл

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

Статистический анализ по методике Кокса – Мантеля выявил достоверные различия в исходах проведения профилактики у пациентов изучаемых групп ($p=0,011$). 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 IB1 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 (рис. 6).

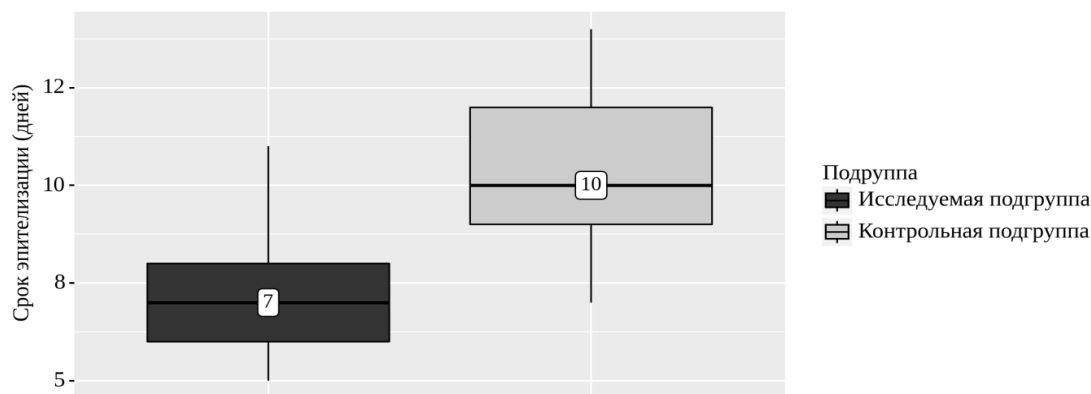


Рис. 6 – Сравнительный анализ срока эпителизации раны

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 ИБ группе свидетельствует о быстром фиброгенезе ($35 \pm 1,2\%$ и $27 \pm 1,4\%$), что в клинкоморфологическом проявлении наблюдается при гипертрофических рубцах, где, помимо активных фибробластов, выявляется высокое количество лимфоцитов и макрофагов, которые являются основными источниками фиброгенных цитокинов (табл. 2).

Экспрессия CD140b является показателем активности рецептора- β фактора роста, выделяемого тромбоцитами. Во ИБ группе показатель ниже, чем в ИГ 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 ($41 \pm 2,5\%$) во ИБ группе 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 группе ИБ1, что, несомненно, можно расценивать как показатель эффективности применения ОТА в сочетании с хо-

лодным плазменным потоком. В группе ПБ1 показатели CD34 и CD105 преобладают в сосочковом слое дермы, что говорит об образовании гипертрофических рубцов с узловыми элементами.

Таблица 2 – Количественный показатель экспрессии маркеров, %

Показатель экспрессии	Группа ИБ		Группа ПБ	
	Повреждения	Ожоговая травма	Повреждения	Ожоговая травма
CD34	35±1,2	19±1,4	52±1,1	76±0,6
CD105	27±1,4	23±2,2	66±0,7	50±1,2
CD140b	56±1,7	34±1,1	42±1,3	58±0,3
PDGFs	39±2,1	41±2,5	48±1,4	51±2,5
p	0,006		0,003	

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

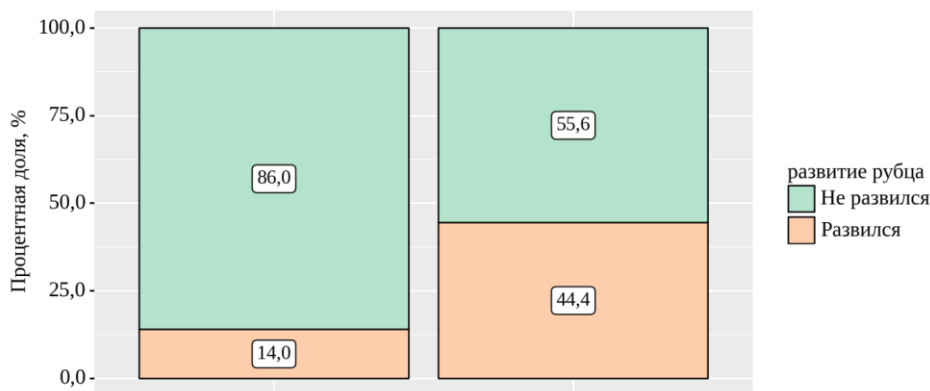


Рис. 7 – Сравнительный анализ частоты развития рубца

В результате проведенной 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 ПБ, где развитие избыточного рубца зафиксировано у 36 (44,0%) пациентов (рис. 7).

Приведенные различия являлись статистически значимыми ($p < 0,001$). Риск развития рубца в группе ПБ был 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 (рис. 8).

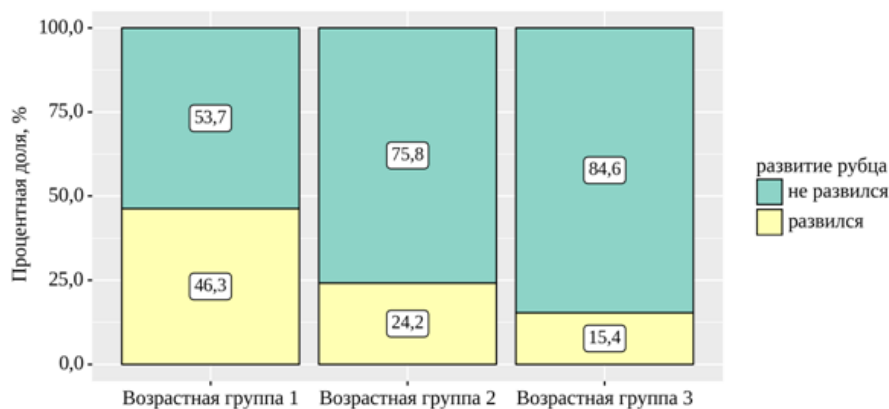


Рис. 8 – Анализ частоты развития рубца в зависимости от возраста

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.

На основании применяемых в программе для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубца» и в приложении для мобильных устройств «Дневник рубца» 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.

Параметры, по которым происходит оценка в приложении «Дневник рубца», идентичны таковым в программе «Диспансерная карта раны-рубца», 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 воз-

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 динамики 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.

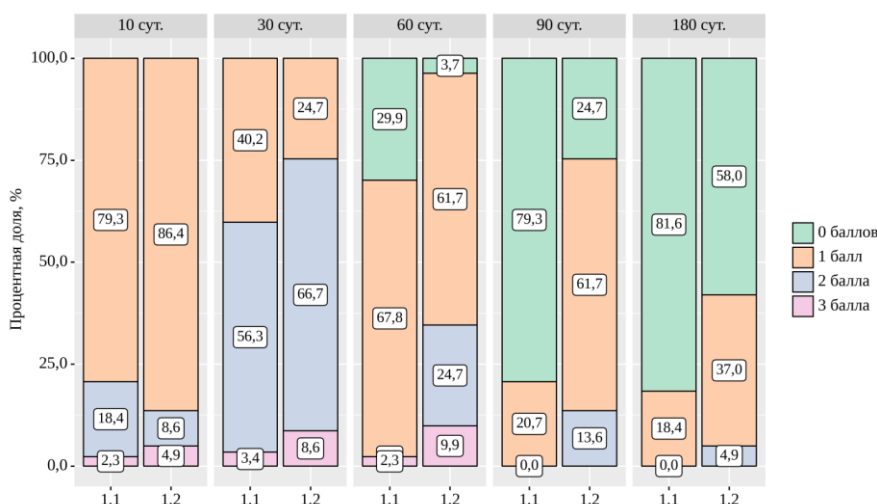


Рис. 9 – Анализ динамики выраженности зуда в зависимости от группы

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 (рис. 9).

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 ИБ – у 34 (42,0%) пациентов, на 90-е сутки – у 62 (71,3%) и 34 (42,0%) пациентов, а 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%), а на 180-е сутки – 1 (1,1%) и 9 (11,1%) пациентов соответственно. 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%), а на 180-е – у 3 (3,4%) и 19 (23,5%) пациентов. Данный показатель отражает развитие патологического рубца и является причиной снижения качества жизни и постоянного дискомфорта.

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, ограничения подвижности. При этом значимые различия регистрировались с 60-х суток наблюдения.

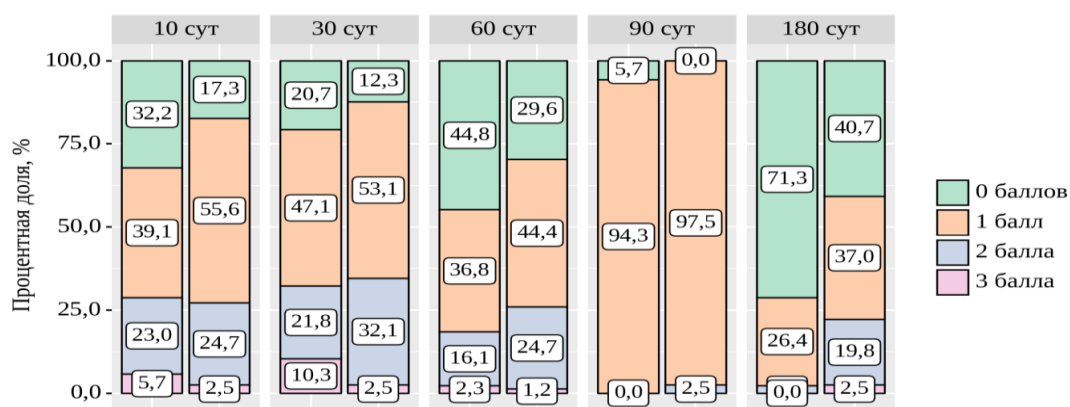


Рис. 10 – Анализ динамики качества жизни в группах пациентов в зависимости от суток наблюдения

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 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 соответствен-

но. 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 (рис. 10).

Следует отметить, что на 180-е сутки качество жизни в 3 балла оценивалось у 2 (2,50%) пациентов контрольной группы ИБ и ни у одного пациента группы ИБ.

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. 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. Ультразвуковая картина формирующихся гипертрофических рубцов имела некоторые характерные признаки, становившиеся более выраженными по мере роста и созревания рубца соответственно срокам.

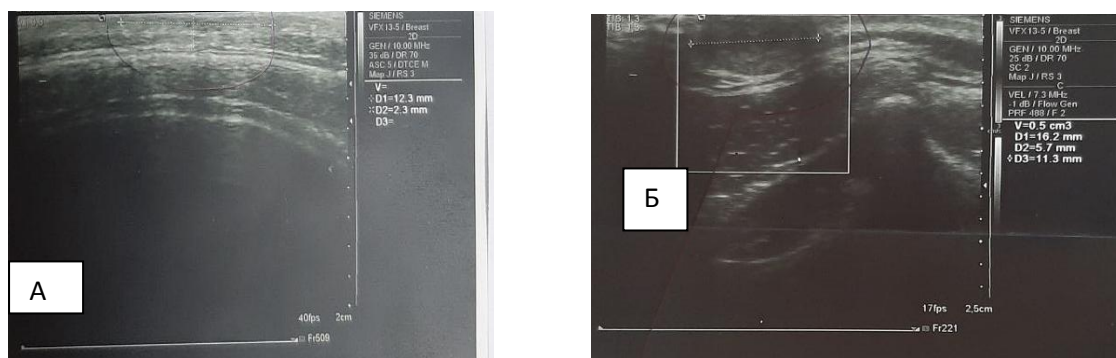


Рис. 11 – Ультразвуковая картина на 30 сутки от момента оперативного вмешательства: А – группа ИБ: определяется локальное изменение кожи в области после-операционных швов в виде умеренного ее утолщения и понижения плотности, повышение плотности подкожно-жировой клетчатки, рассеянные гипоэхогенные зоны, выраженной капиллярной сети с явлениями стаза и расширения просвета не определяется; Б – группа ИБ: определяется 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, определяется один питающий сосуд с мелкими расширенными капиллярами

При сравнении ультразвуковой картины в группах профилактики и контроля отмечено различие в строении формирующихся рубцов (рис. 11).

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.

Все данные пациента в процессе лечения вносились врачом в амбулаторную карту «Раны-рубцы».

Эффективность применения комплексного 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.

Проведена 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 IV 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 лече-

ния ($p < 0,001$). При этом в группе контроля ПВ 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 сутки. 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 (табл. 3).

Таблица 3 – Анализ динамики качества жизни

Группа	Выраженность показателя	Этапы наблюдения						p
		10-е сутки		60-е сутки		180-е сутки		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
IV	0 баллов	20	30,8	29	44,6	47	72,3	0,001*
	1 балл	26	40,0	26	40,0	17	26,2	
	2 балла	16	24,6	9	13,8	1	1,5	
	3 балла	3	4,6	1	1,5	0	0,0	
ПВ	0 баллов	10	17,2	18	31,0	24	41,4	0,009*
	1 балл	34	58,6	25	43,1	21	36,2	
	2 балла	12	20,7	14	24,1	11	19,0	
	3 балла	2	3,4	1	1,7	2	3,4	
p		0,188		0,349		0,001*		–

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

На качество жизни пациентов существенное влияние оказывают субъективные ощущения, особенно зуд, характерный для всего времени созревания рубца, вплоть до 4-й стадии зрелости. На фоне применения комплексного лечения через три месяца отмечена значимая положительная динамика в группе IV, 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 ПВ 23 (39,6%) пациента также перестали отмечать наличие жалоб на зуд, который сохранялся умеренным у 29 (50,0%) пациентов и беспокоил значимо у 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 IV оценка в 1 балл (до 0,2 см – слегка возвышается над уровнем здоровой кожи) отмечена у 41 пациента (63,1%), в группе ПВ – 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 ($p=0,011$).

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. 12).

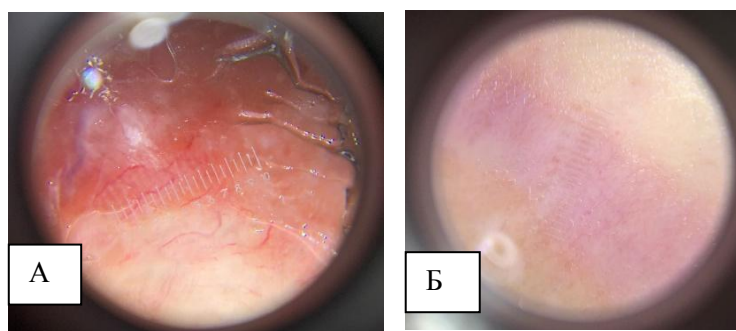


Рис. 12 – Дерматоскопия рубца: А – незрелый нормотрофический рубец; Б – незрелый патологический рубец

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 IB (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 IV и только у 35 (60,3%) наблюдаемых из группы IIВ.

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.

Таблица 4 – 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 ₁ –Q ₃	
IV (исследования)	65	124,00	119,00–131,00	0,001*
IIВ (контроль)	58	189,00	176,00–200,25	

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

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. 4).

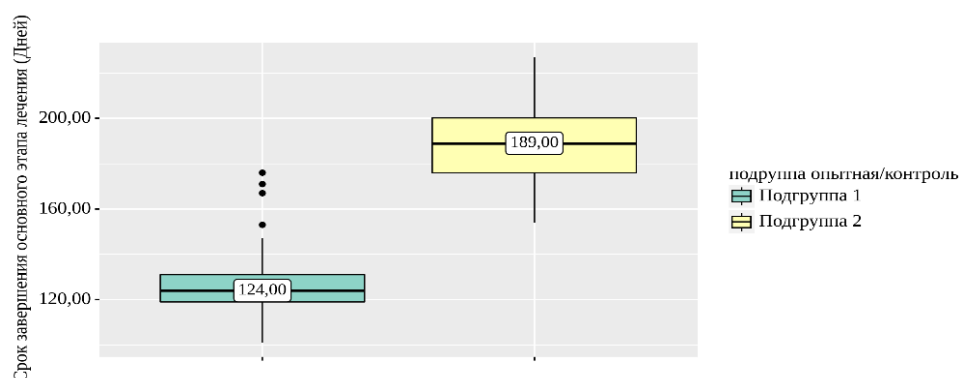


Рис. 13 – Показатели срока завершения основного этапа лечения в группах пациентов

Согласно полученным данным при сравнении срока завершения основного этапа лечения в зависимости от схемы лечения нами были установлены ста-

статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни), что отражено на рисунке 13.

По данным динамического наблюдения, пациенты группы исследования возвращались к нормальному ритму и образу жизни в среднем на 127-е сутки от начала лечения, а в группе контроля – на 189-е, 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. 5).

Таблица 5 – Анализ срока созревания рубцовой ткани

Группа	Количество пациентов	Срок созревания рубцовой ткани, мес.		p
		Me	Q ₁ –Q ₃	
IV (исследования)	65	5,00	5,00–6,00	0,001*
IV (контроль)	58	7,00	6,00–8,00	

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

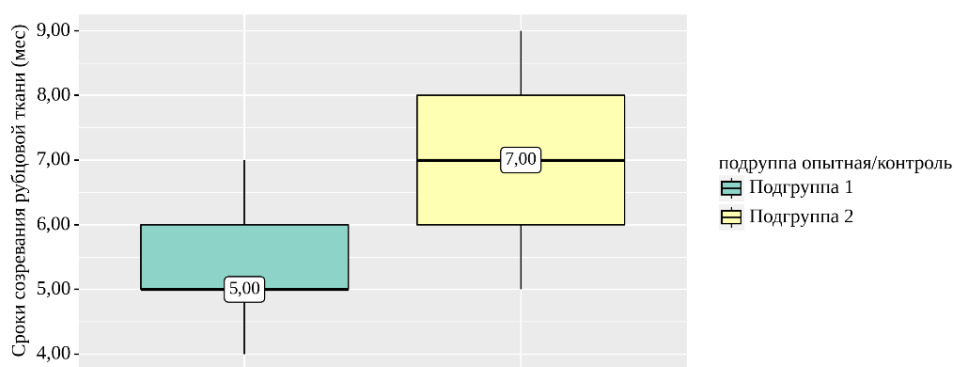


Рис. 14 – Показатели срока созревания рубцовой ткани в группах пациентов

Согласно полученным данным при оценке срока созревания рубцовой ткани в зависимости от схемы лечения (рис. 14) нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни).

Оценивались сроки созревания рубцовой ткани, основанные на анализе таких показателей, как цвет, сосудистый рисунок, боль при наблюдении в течение 12 месяцев. Так, в группе контроля трансформация рубца в среднем завершалась на 7-м месяце, в то время как в группе исследования отмечена стабилиза-

ция рубца, его побледнение и исчезновение выраженного сосудистого рисунка и боли уже 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 методик наблюдения пациентов после травм, хирургических вмешательств и в период реабилитации позволили повысить мотивацию пациентов к лечению, уменьшили нагрузку на врача.

Таким образом, разработанные нами 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- β , 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 васкуляризации 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-рубцы», 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 расценивать 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 персонифицированную целенаправленную профилактику, уменьшить сроки реабилитации и ускорить вос-

становление 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-рубцы» 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 ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ

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 повы-

сить доступность медицинской помощи и качества лечения и требуют более широкого внедрения в практику.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Профилактика избыточного рубцеобразования после иссечения эпителиального копчикового хода / П.М. Лаврешин, **О.В. Владимирова**, В.Я. Горбунков [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2012. – №3 (47). – С. 20–23.

2. Выбор метода лечения геморроя и хронического парапроктита у больных с предрасположенностью к патологическому рубцеобразованию / А.В. Муравьев, П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, **О.В. Владимирова** [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 5–8.

3. Лечение больных с вентральными грыжами, страдающих синдромом дисплазии соединительной ткани [Электронный ресурс] / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, В.В. Гобеджишвили, **О.В. Владимирова**, Т.А. Юсупова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/120-15498>.

4. Оптимизация лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, **О.В. Владимирова** [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – №4. – С. 69–73.

5. Комплексный подход к лечению эпителиального копчикового хода / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, С.С. Кораблина, В.В. Гобеджишвили, **О.В. Владимирова**, Х.М. Байчоров // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – №4. – С. 64–69.

6. Опыт проведения противорубцовой терапии при ранних этапах заживления ран после травм и операций / В.И. Владимиров, П.М. Лаврешин, **О.В. Владимирова**, В.И. Линченко // Врач-аспирант. – 2014. – №6 (67). – С. 9–14.

7. Владимиров, В.И. Отдаленные результаты лечения на курорте больных, оперированных по поводу рака молочной железы / В.И. Владимиров, **О.В. Владимирова**, Т.В. Кухарова // Врач-аспирант. – 2014. – № 5 (66). – С. 79–86.

8. Прогнозирование развития первичных послеоперационных вентральных грыж [Электронный ресурс] / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, В.В. Гобеджишвили, **О.В. Владимирова**, Т.А. Юсупова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №3. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/120-15498>.

9. Тест-система для прогнозирования развития патологического рубцеобразования / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, **О.В. Владимирова** [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, №8. – С. 46–51.
10. Experience of treatment the patients with pilonidal sinus / P.M. Lavreshin, V.K. Gobejishvili, V.I. Linchenko, S.S. Korablina, **O.V. Vladimirova** [et al.] // Medical news of North Caucasus. – 2016. – Vol.11, №2. – P. 166–168.
11. Посттравматическая недостаточность анального сфинктера. Выбор метода хирургического лечения / А.В. Муравьев, А.В. Ефимов, В.И. Линченко, **О.В. Владимирова** [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, №4, ч. 2. – С. 65–66.
12. Комплексный подход к профилактике послеоперационных осложнений после аппендэктомии / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, В.В. Гобеджишвили, **О.В. Владимирова**, Э.В. Кочкаров // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Т. 9, №4. – С. 63–66.
13. Сравнение различных методик компрессии рубцов пластырем пролонгированного действия / С.В. Минаев, А.А. Ивченко, И.Н. Анисимов, Л.А. Яхьяева, Г.С. Ивченко, И.Н. Герасименко, **О.В. Владимирова** // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2019. – № 4. – С. 52–55.
14. **Владимирова, О.В.** Опыт применения противорубцового комбинированного средства с босвеллиевой и гиалуроновой кислотами и цепапином у пациентов с рубцами на ранних стадиях их развития / **О.В. Владимирова**, П.М. Лаврешин, С.В. Минаев // Амбулаторная хирургия. – 2019. – №1-2. – С. 140–145.
15. Опыт применения препарата повидон-йод в лечении поверхностных и глубоких ожогов / **О.В. Владимирова**, П.М. Лаврешин, В.И. Владимиров [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2019. – №3-4. – С. 58–64.
16. Мультицентровое исследование эффективности противорубцовой терапии у пациентов различных возрастных групп / С.В. Минаев, **О.В. Владимирова**, И.В. Киргизов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – №9. – С. 51–58.
17. Наукометрические показатели в современной медицинской практике (обзор литературы) / С.В. Минаев, Е.В. Щетинин, А.Н. Григорова, **О.В. Владимирова** [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2020. – №4 (68). – С. 94–98.
18. Особенность течения спаечного процесса брюшной полости у детей с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани / С.В. Минаев, С.И. Тимофеев, А.Н. Григорова, **О.В. Владимирова** [и др.] // Россий-

ский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 10, №4. — С. 381–389.

19. Варианты нелоскутных реконструктивно-пластических операций на молочной железе с использованием силиконовых эндопротезов после подкожной мастэктомии по поводу рака / С.В. Петросянц, А.Н. Айдемиров, Д.Н. Ровенских, **О.В. Владимирова** [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2021. — №16 (1). — С. 97–103.

20. Морфометрический анализ межклеточного вещества гипертрофических рубцов на фоне противорубцового лечения / С.В. Минаев А.Н. Григорова, **О.В. Владимирова** [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2021. — Т. 11, №1. — С. 39–46.

21. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на ранних стадиях ранозаживления для профилактики образования патологического рубца / **О.В. Владимирова**, П.М. Лаврешин, В.И. Владимиров [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2021. — №16 (2). — С. 203–205.

22. Опыт применения покрытия «Хитокोल» в лечении инфицированных ран различной этиологии / **О.В. Владимирова**, П.М. Лаврешин, С.В. Минаев [и др.] // Главный врач Юга России. — 2021. — №5 (80). — С. 38–40.

23. Влияние дифференциации соединительной ткани на формирование рубцовой ткани в детском возрасте / С.В. Минаев А.Н. Григорова, **О.В. Владимирова** [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2021. — №5. — С. 72–77.

24. Evaluating the effectiveness of glucocorticosteroid monotherapy for the treatment of keloid and hypertrophic scars / **O.V. Vladimirova**, P.M. Lavreshin, V.I. Vladimirov [et al.] // Medical News of North Caucasus. — 2022. — Vol. 17 (2). — P. 126-130.

25. Комплексный подход к ранней профилактике формирования стриктур прямой кишки у больных с хроническим геморроем / А.В. Муравьев, К.А. Муравьев, О.В. Лысенко, **О.В. Владимирова** // Медицинская реабилитация в колопроктологии : сборник материалов научно-практической конференции. — Ставрополь : СтГМА, 2012. — С. 121–125.

26. **Владимирова, О.В.** Сравнительный анализ результатов заживления ран после отморожений и криодеструкции / **О.В. Владимирова**, В.И. Владимиров // Научные исследования : международный сборник статей. — Москва – Астана – Кропоткин, 2013. — С. 56–60.

27. Лаврешин, П.М. Профилактика развития патологических посттравматических рубцов : монография / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, **О.В. Владимирова**. – LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co.KG, 2013. – 108 с.

28. Метод лечения больных эпителиальным копчиковым ходом со средней и высокой конфигурацией ягодиц / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, В.И. Линченко, С.С. Кораблина, В.В. Гобеджишвили, **О.В. Владимирова** // Малоинвазивная и бескровная хирургия – реальность XXI века : материалы региональной научно-практической конференции с международным участием. – Владикавказ, 2014. – С. 38.

29. Опыт проведения стимуляции регенерации длительно незаживающих ран после хирургической обработки / П.М. Лаврешин, В.И. Линченко, **О.В. Владимирова** [и др.] // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского : тезисы XII съезда хирургов России. – 2015. – №2. – С. 527.

30. **Владимирова, О.В.** Использование в комплексной терапии длительно незаживающих ран обогащенной тромбоцитами плазмы / **О.В. Владимирова** // Материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. – Ярославль, 2016. – С. 650–652.

31. Профилактика рубцеобразования после травм и операций с применением комплексной консервативной терапии и ЛФК / **О.В. Владимирова**, П.М. Лаврешин, В.И. Владимиров [и др.] // Медицинская профилактика, реабилитация и курортная медицина на рубеже III тысячелетия : сборник статей международной научно-практической конференции. – Ставрополь, 2016. – С. 105–107.

32. Хирургическая тактика при эпителиальном копчиковом ходе / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, **О.В. Владимирова** [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии : материалы конференции хирургов Юга России. – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 191–192.

33. Комплексное лечение ожоговых ран / П.М. Лаврешин, **О.В. Владимирова**, В.В. Гобеджишвили [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии : материалы конференции хирургов Юга России. – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 192–192.

34. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в комплексном лечении длительно незаживающих ран / П.М. Лаврешин, В.И. Владимиров, **О.В. Владимирова** [и др.] // Актуальные вопросы хирургии : материалы IV съезда хирургов Юга России с международным участием. – Пятигорск, 2016. – С. 382.

35. **Владимирова, О.В.** Оценка эффективности альтернативных методик некрэктомии на фоне топического лечения при ожоговой травме с последующей пластикой постожогового дефекта / **О.В. Владимирова**, В.И. Владимиров, С.В. Петросянц // Сборник тезисов XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва, 2016. – С. 401.

36. **Владимирова, О.В.** Опыт ранней профилактики патологического рубцеобразования после ожогов / **О.В. Владимирова**, В.И. Владимиров // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 14-21.

37. Excesive Scar Formation After Surgical Operations And Injuries: Expirience of Early Diagnosis and Prophyilaxis / **O. Vladimirova**, V. Vladimirov, K. Amlaev, P. Lavreshin // E. Journal of Cardiovascular Medicine. – 2018. – Vol. 6, Issue 3. – P. 107–109.

38. Роль морфофункциональных взаимодействий клеточных структур соединительной ткани в патогенезе патологического рубцеобразования у детей / А.Н. Григорова, **О.В. Владимирова**, С.В. Минаев [и др.] // Forcipe. – 2020. – Т. 3, спецвыпуск 2. – С. 45–48.

39. Патент №2721881 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00(2006.01). Способ выполнения одномоментного закрытия кожной раны косметическим хирургическим швом / А.А. Шатохин, А.В. Шатохин, С.М. Карпов, А.А. Пучков, **О.В. Владимирова**; заявитель и патентообладатель А.А. Шатохин. – №2019128461; заявл. 09.10.2019; опубл. 05.25.2020. – Бюл. №15. – 10 с.

40. Патент №2737413 С 1 РФ. МПК А61В 17/00 (2006.01) А61К 35/19 (2015.01) А61Р 17/00 (2006.01). Способ хирургического лечения хронического воспаления эпителиального копчикового хода / В.В. Гобеджишвили, А.М. Омарова, **О.В. Владимирова** [и др.]; заявители и патентообладатели В.В. Гобеджишвили, А.М. Омарова, **О.В. Владимирова**. – № 2020109611; заявл. 04.03.2020; опубл. 30.11.2020. – Бюл. №34. – 17 с.

41. Патент №2753136 С1 РФ. МПК А61В 17/00 (2006.01). Способ аутодермопластики расщепленным кожным лоскутом для восстановления кожного покрова при ожогах / **О.В. Владимирова**, А.Н. Григорова, В.В. Гобеджишвили [и др.]; заявитель и патентообладатель **О.В. Владимирова**. – №2020133968; заявл. 15.10.2020; опубл. 11.08.2021. – Бюл. №23. – 17 с.

42. Патент №2760498 С1 РФ. МПК G01N 33/53 (2006.01) А61В 5/00 (2006.01). Способ прогнозирования развития избыточного рубцеобразования у

больных после проктологической операции / В.В. Гобежишвили, И.Х. Коркмазов, М.Н. Мачукова, **О.В. Владимирова** [и др.]; заявители и патентообладатели: В.В. Гобежишвили, И.Х. Коркмазов, М.Н. Мачукова, **О.В. Владимирова**. – №2021103161; заявл. 09.02.2021; опубл. 25.11.2021. – Бюл. №33. – 15 с.

43. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2019666850 РФ. Дневник рубца / **О.В. Владимирова**, С.В. Минаев, И.А. Зыбинский; заявитель и правообладатель: **О.В. Владимирова**. – №2019662743/69; заявл. 11.10.2019; опубл. 16.12.2019.

44. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2020661221 РФ. Диспансерная карта раны-рубца / **О.В. Владимирова**, А.Н. Григорова, С.С. Коновалов [и др.]; заявитель и правообладатель: **О.В. Владимирова**. – №2020660275/69; заявл. 08.09.2020; опубл. 18.09.2020.

45. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2021614200 РФ. Шкала оценки риска развития патологического рубца / **О.В. Владимирова**, А.Н. Григорова, С.С. Коновалов [и др.]; заявитель и правообладатель: **О.В. Владимирова**. – №2021613090; заявл. 11.03.2021; опубл. 19.03.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ОТА – обогащенная тромбоцитами аутоплазма

ПК – персональный компьютер

УЗИ – ультразвуковое исследование

EGF – фактор роста эпителия

MMP – внеклеточные цинк-зависимые эндопептидазы

PCNA – ядерный антиген пролиферирующих клеток

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

ROC – операционные характеристические кривые наблюдателя

TGF – трансформирующий фактор роста

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов