

КАЙДАШЕВ І.П., Д.С. АВЕТИКОВ, В.М. СКРИПНИК, С.О. СТАВИЦЬКИЙ

**КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНЕ ТА
МОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ПРОФІЛАКТИКИ УТВОРЕННЯ
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ
РУБЦІВ ГОЛОВИ ТА ШИЇ**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
„УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ”

КАЙДАШЕВ ІГОР ПЕТРОВИЧ
АВЕТІКОВ ДАВИД СОЛОМОНОВИЧ
СКРИПНИК ВОЛОДИМИР МИХАЙЛОВИЧ
СТАВИЦЬКИЙ СТАНІСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

**КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНЕ ТА
МОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ПРОФІЛАКТИКИ УТВОРЕННЯ
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ
РУБЦІВ ГОЛОВИ ТА ШИЇ**

Полтава – 2014

УДК 617.51/.53-003.9-084

ББК 56.6+54.57

К 9

РЕЦЕНЗЕНТИ:

- Г.П. Рузін, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Харківського Національного медичного університету, д.мед.н., професор.
- Я.П. Нагірний, завідувач кафедри хірургічної стоматології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор.

Рекомендовано до друку Вченою радою ВДНЗУ «УМСА». Протокол № 7, від 19 лютого 2014 р.

Кайдашев І.П., Аветіков Д.С., Скрипник В.М., Ставицький С.О.

Клініко-генетичне та морфологічне обґрунтування профілактики утворення післяопераційних патологічних рубців голови та шиї : монографія / Кайдашев І.П., Аветіков Д.С., Скрипник В.М., Ставицький С.О. – Полтава: 2014, 133 с.

УДК 617.51/.53-003.9-084

У монографії наведене обґрунтування і практичне вирішення наукової задачі – підвищення ефективності профілактики патологічних рубців голови та шиї, у хворих з різним ступенем схильності до їх утворення, з урахуванням клінічних, генетичних і морфологічних особливостей.

Для щелепно-лицевих і пластичних хірургів, хірургів-стоматологів, оториноларингологів, топографо-анатомів, анатомів, гістологів

ISBN 978-922-181-179-1

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	6
ВСТУП.....	7
ПРОФІЛАКТИКА УТВОРЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ – СУЧАСНА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА (огляд літератури).....	10
1.1. Етіологія, патогенез, клініка патологічних рубців.....	11
1.2. Профілактика та лікування патологічних рубців.....	21
ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	30
КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ УТВОРЕННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ	
3.1. Генетичне обґрунтування поняття «схильність до утворення» патологічних рубців.....	40
3.2. Зміни клінічних показників у пацієнтів, що схильні до утворення патологічних рубців.....	48
3.3. Динаміка клінічних змін у пацієнтів, що не схильні до утворення патологічних рубців.....	58
3.4. Динаміка клінічних змін у пацієнтів, що отримували традиційну методику профілактики, без виявлення поліморфізму гену еластину	
МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РУБЦЕВОЗМІНЕНОЇ ШКІРИ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ.....	72
4.1. Гістологічна та імуногістохімічна характеристика гіпертрофічних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику.....	73
4.2. Гістологічна та імуногістохімічна характеристика келоїдних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику.....	82

4.3. Гістологічна та імуногістохімічна характеристика гіпертрофічних рубців у хворих з не виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику.....	96
ЗАКЛЮЧЕННЯ.....	104
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	125

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ELN – еластин.

ЕЦМ – екстрацелюлярний матрикс.

Н – норма.

Г_г – гіпертрофічний гомогенний.

Г_у – гіпертрофічний з вузликами.

К – ознаки келоїдизації.

К_в – виражений келоїд.

У – помірно ущільнення.

І – виражена індурація.

Е_п – помірна еритема.

Е_в – виражена еритема.

Нж – напруженість.

С – свербіж.

П – печія.

Б – біль.

ВШ – відношення шансів.

ДІ – достовірний інтервал.

ВСТУП

Актуальність теми. За останні роки спостерігається зростання різних видів ушкоджень шкіри в структурі яких є, перш за все, утворення рубцевозмінених тканин після оперативних втручань. Відсоток утворення післяопераційних гіпертрофічних та келоїдних рубців складає від 6-37% [1].

Патологічні рубці голови та шиї формують косметичні дефекти, які тяжко переносять пацієнти в психоемоційному плані. Дана проблема виходить за межі медичної науки і вважається медико-соціальною, так як наявність рубців впливає на якість життя та розвиток депресивних станів і неврозів у цієї групи хворих. Розробка та удосконалення алгоритму профілактичних заходів є актуальною проблемою і зараз далека від її вирішення.

Проаналізовані дані щодо вибору методики профілактики свідчать про недостатність її ефективності. З середини ХХ-го століття для профілактики утворення патологічних рубців застосовуються кортикостероїди. Використання їх значно скорочує частоту утворення патологічних рубців, але після проведення профілактичних заходів стійкої ремісії не спостерігалось, лише в проміжку застосування даних препаратів [2, 3].

Застосування в комплексній профілактиці променів лучі Буккі з одночасним масажем рубців і використанням мазей, що містять лідазу, гепарин та за умови оперативного лікування, на жаль, не дозволяє виключити рецидиви [4, 5].

При застосуванні компресійного одягу спеціального призначення виявлені позитивні клінічні та морфологічні зміни, але його використання має ряд недоліків: рубець 12 місяців не піддається профілактиці, стисна пов'язка незручна, оскільки має носитися 9 місяців, вдень і вночі, та необхідний при цьому тиск в 25-40 мм рт ст не досягається в ділянках голови та шиї, особливо під час руху [6, 7].

З метою профілактики патологічних рубців шкіри нині застосовують введення різних ферментних препаратів за допомогою ультрафонофорезу [9,

10]. Для профілактики рубців застосовувався природний комплекс ізоферментів колагенази – ферменкола, але препарат слабо проникає через епідермальний бар'єр. Саме цей фактор вимагає необхідність пошуку нових методів ефективного переносу в глибокі шари рубцевозміненої шкіри [11, 12].

Багато авторів наголошують на понятті «схильність до утворення», але не висвітлюють принципового визначення змісту цього терміну [13]. Нами трактовано вище зазначене поняття як стан організму, при якому виникають рубцеві зміни у відповідь навіть на мінімальну травму. Після проведення ретельного аналізу фундаментальних та періодичних наукових публікацій, нами було визначено, що термін «схильність до утворення» патологічних рубців на сьогодні не обґрунтовано ні з клінічної, ні з морфологічної точки зору.

Таким чином, велика кількість запропонованих авторами методик профілактики патологічних рубців не призводять до бажаних функціональних і косметичних ефектів. Після проведення аналізу вітчизняної та зарубіжної літератури нами зроблено висновок, що всі існуючі натеper профілактичні заходи повністю не вирішують задачі профілактики утворення патологічних рубців різного генезу.

Метою роботи було покращення естетичних результатів комплексної профілактики виникнення патологічних рубців у хворих схильних та не схильних до їх утворення.

Вперше визначена роль асоціації поліморфних варіантів гену еластину у обґрунтуванні схильності до утворення патологічних рубців.

Вперше надано гістологічну та імуногістохімічну характеристику рубцевозміненої шкіри у пацієнтів з різним ступенем схильності до утворення патологічних рубців. Отримані нові дані щодо гістофункціональних особливостей післяопераційної рани у пацієнтів з виявленим та не виявленим поліморфізмом гену еластину.

Вперше встановлено динаміку клінічних змін утворення рубцевозмінених тканин у пацієнтів з різними формами поліморфізму еластину на кожному етапі профілактики. Обґрунтовано доцільність застосування внутрішньорубцевих ін'єкцій (електрофорезу «Ліпіну») в комбінації з ультрафонофорезом крему «Дермофібразе» у порівнянні з традиційним методом профілактики на клініко-генетичному та морфологічному рівні.

Застосування системи оцінки динаміки клінічних змін утворення рубцевозмінених тканин дозволило раціонально оцінити ефект запропонованої та традиційної методики профілактики.

Розробка нового методу комплексної профілактики утворення патологічних рубців дозволила істотно збільшити кількість естетичних результатів та нормотрофічних рубців після оперативних втручань на різних етапах профілактики з покращенням клінічного перебігу.

РОЗДІЛ 1

ПРОФІЛАКТИКА УТВОРЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ – СУЧАСНА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА

Обличчя яскраво передає душевний стан індивіда – радість, страх, печаль, байдужість. Цілком зрозуміло прагнення людини надати своїй особі такого вигляду, який би його характеризував із зовнішнього боку відповідно до внутрішніх прагнень, що не завжди можливо при небажаних дефектах. Вираз обличчя важливий і з професійного боку, особливо в тих випадках, коли власник має професію викладача, лікаря, артиста тобто, передбачається спілкування з людьми в повсякденній роботі, коли особа виконує функцію спілкування [17].

При розташуванні рубців на обличчі, навіть якщо вони не являються патологічними, а представлені просто лінією після отриманої травми або операції, пацієнти часто страждають комплексом неповноцінності і намагаються позбавитися від своїх рубців, використовуючи як консервативні, так і оперативні способи лікування [18].

Патологічні рубці за даними літератури зустрічаються в 23-56% випадків після оперативних втручань [19]. Структура рубців може залежати від численних факторів: глибини ураження шкірних покривів, характеру загоєння рани, методів профілактики.

За даними літератури, присвяченої проблемі профілактики патологічних рубців, за останнє десятиліття спостерігається зростаючий інтерес до даної проблеми на рівні ультраструктурних механізмів утворення [20, 21].

Питання профілактики патологічних рубців супроводжуються вирішенням ряду проблем, про що свідчать застосування з цією метою численних методик і засобів: ферментотерапії (у вигляді місцевих ін'єкцій та іонофорезу), гормонотерапії, променевої терапії, бета-терапії, ультразвуковим впливом, струмами Бернара, тепловими процедурами та

інші. Зазначені консервативні заходи, спрямовані на профілактику післяопераційних рубців, часто виявляються недостатньо ефективними [22, 23].

Аналіз представлених у літературі результатів профілактики патологічних рубців показує, що в 40-55% спостережень виявлені рецидиви [24]. На думку більшості фахівців, тільки комплексна профілактика сприяє досягненню бажаного результату [25, 26].

1.1 Етіологія, патогенез, клініка патологічних рубців

Причиною виникнення рубців є ушкодження шкірних покривів. Найчастіше організм на це відповідає утворенням патологічно зміненої сполучної тканини. Таке заміщення призводить до виникнення патологічних рубців. Причиною утворення патологічних рубців є: а) механічні фактори; б) локалізація рани; в) расові і індивідуальні чинники – колір шкіри та волосся; г) порушення обміну речовин – діабет, атеросклероз, гіпопротеїнемія, гіповітаміноз; д) чинники фізичної дії – рентгенівське та ультрафіолетове опромінення; е) інфікування і неправильне лікування ран; ж) розміри площі рубцювання і постійна травматизація її [27].

Виникнення рубця починається з країв рани. Розмір рубця залежить у першу чергу від товщини грануляційної тканини. При епітелізації рани волосяні фолікули, а також сальні і потові залози не утворюються. Формування рубця також проходить декілька стадій: перша стадія – запалення і епітелізація рани на 7-10 добу [28].

В цій фазі грануляційна тканина виражена слабо. Друга стадія – формування рубця, яка триває 20-30 днів після травми. У грануляційній тканині починають формуватися волокна колагену і еластину. Зберігається підвищене кровопостачання рубця. Третя стадія – виникнення «зрілого» рубця тривалістю від 1 до 3 місяців після травми, волокна колагену вибудовуються уздовж ліній максимального натягнення, рубець стає світлим і щільним. Четверта стадія – остаточна трансформація рубця, яка триває 4-12

місяців. Час формування рубця складає від 6 до 18 місяців з моменту епітелізації рани.

Патологічні рубці виникають в результаті оперативних втручань і різних пошкоджуючих факторів (механічного, термічного або хімічного впливу, іонізуючого випромінювання, глибокого деструктивного запалення). Травматизація шкіри нижче рівня базальної мембрани призводить до утворення рубцевозміненої тканини [29, 30].

Патологічні рубці були поділені на три групи: справжній келоїд, хибний келоїд і гіпертрофічний рубець. Справжній келоїд виникає без видимих причин, що дає підстави думати про схильності до розвитку його в окремих осіб. Несправжній келоїд може виникнути на будь-якій попередньо ушкодженій ділянці тіла і на місці колишніх рубців із переходом на здорові ділянки шкіри [31, 32].

Сибилева К.Ф. (1966) запропонувала класифікацію рубців, засновану на результатах даних морфологічних досліджень [33]. За співвідношенням в рубцях різних видів рубцевої тканини вони діляться на три великі групи:

1. Однорідні – утворені будь-яким одним видом рубцевої тканини, поділяються за типом утворює рубець тканини:

- 1.1 нормотрофічні;
- 1.2 фіброзно-дермальні;
- 1.3 гіпертрофічні;
- 1.4 келоїдні.

2. Комбіновані – утворені рубцевої тканиною декількох видів:

- 2.1 мозаїчні;
- 2.2 немозаїчні.

3. Поєднані рубці – крім рубцевої тканини містять жирову, м'язову, епітеліальну або грануляційну тканини.

Відомо, що пошкодження шкіри до сосочкового шару дерми, як правило, загоюються без утворення рубця, завдяки збереженим епідерміоцитів базальної мембрани. При пошкодженні шкіри на рівні

сосочків також може статися утворення нормотрофічного рубця, якщо фрагменти базальної мембрани збережені в достатній кількості [34]. Є дані, що і більш глибокі ушкодження можуть загоюватися з утворенням нормотрофічного рубця [35].

Зазвичай при глибокому ураженні шкіри з повним руйнуванням базальної мембрани і кератиновмісних структур – волосся, сальних і потових залоз, утворюється рубець, що складається з щільної сполучної тканини і покритий епідермісом різної товщини. Загальну регуляцію фібробластичних процесів забезпечують андрогенні і адренкортикотропний гормони, гормони щитовидної залози, кортизон [36].

Істотну роль у регуляції грають пептидні «парагормони», що входять до складу APUD-системи. У надрах запального вогнища зароджується програма фіброзних перетворень зони ушкодження, а особливості перебігу ексудативно-деструктивного запалення в найбільшій мірою визначають характер майбутнього рубця. Монофаги регулюють діяльність фібробластів і виділяють оксид азоту (NO), без якої клітини епітелію не починають мігрувати навіть при наявності фактора росту в середовищі.

Згідно з даними [37], велике значення NO має і в перетвореннях L-аргініну, який відбувається за участю двох основних ферментів NO-синтази, яка призводить до утворення NO аргінази, що у освіті L-проліну – субстрату для синтезу колагену.

Фібробласти є основною, найбільш поширеною клітинною формою сполучної рубцевої тканини. У функцію фібробластів входить продукція протеогліканів і глікопротеїнів [38], колагенових, ретикулінових, еластичних волокон, регуляція метаболізму, катаболізму і епітеліально-мезенхімальної взаємодії в зоні рубцювання. У комплексі з волокнистими компонентами фібробласти визначають архітектоніку сполучної тканини.

Існує безліч форм фібробластів: зрілі, юні, мало диференційовані, активні, не активні. У келоїдного рубця присутні атипові, гігантські, патологічні форми, які є патогномонічною ознакою келоїду. Фібробласти з

різко вираженими пучками актинічних філаментів називаються міофібробластами. Оскільки основними дійовими клітинами на етапі ранозагоєння є мононуклеарні фагоцити і фібробласти, саме на регуляцію цих клітинних форм направлена переважна більшість досліджень – можливостей лікарського управління процесами репарації шкіри [39].

Колаген – основна структурна одиниця дерми і рубцевої тканини. Це фібрилярний білок, що складається на 30% з гліцину і на 25% з гідроксіпроліну і гідроксилізіну. Молекули колагену побудовані з поліпептидних ланцюгів, що утворюють структуру потрійної спіралі. Кожна молекула складається з ос-ланцюгів різних видів (існує чотири види ос-ланцюгів), поєднання яких визначає тип колагену[40].

За даними авторів [41], «співвідношення різних типів колагену в рубцях різних типів і нормальній шкірі різні», і динамічно змінюються в міру дозрівання рубця. Після виходу проколагену в позаклітинне середовище молекули збираються в колагенові волокна, а волокна в пучки. При надмірній активності фібробластів синтез колагену різко збільшений, наслідком чого є розвиток патологічних рубців.

Саморегуляція синтезу і розпаду колагену регулюється амінокислотами і ферментами, зокрема колагеназою. Колагеназа утворюється фібробластами і макрофагами і розщеплює колаген, однак утворюються при руйнуванні колагену пептиди активують фібробласти і стимулюють новий синтез колагену, тому висока активність колагенази у вогнищі запалення не гарантує від фіброзних перетворень рубцевої тканини. Автор пропонує біохімічні методи для контролю і лікування рубців з метою оптимального кількісного формування колагену першого типу [42].

Великий вплив на якість, розміри і естетичний вигляд рубця надає характер розташування рани по відношенню до силових ліній шкіри, що зумовило значне число досліджень з розробкою оптимальних оперативних доступів, застосуванням підтримуючих бандажів, гелів, силіконових плівок [43].

У практиці хірурга стоматолога розрізняють рубці атрофічні, гіпертрофічні, келоїдні. Виділяють стадії, періоди, етапи рубцювання, анатомічні форми рубців, пишуть про три етапи формування рубцевозмінених тканин, розрізняють у формуванні післяопераційних рубців 4 стадії (епітелізація, набухання, ущільнення, розм'якшення), що тривають не менше 12 місяців [44].

Дані етіології і патогенезу, клінічні та гістологічні ознаки дозволяють чітко виділяти такі форми рубців і ділити їх на нормотрофічні, келоїдні, гіпотрофічні, гіпертрофічні і атрофічні [45].

Такий поділ пояснюється тим, що перші 3 типи рубців є наслідком нормальних фізіологічних захисних реакцій організму для підтримки свого гомеостазу у відповідь на ушкодження шкірного покриву, тоді як гіпертрофічні та келоїдні рубці утворюються внаслідок відхилення від нормального загоєння ран.

Виникнення рани за рахунок хірургічного або травматичного впливу супроводжується кровотечею з ушкоджених судин. Спазм цих судин призводить до уповільнення кровотоку, а потім до повної його зупинки. Порушення мікроциркуляції є попереднім етапом розвитку ексудативної фази запалення [46, 47].

Натягування країв рани поступово збільшується і фіналом перебудови є утворення рубця протягом 12 місяців з моменту ушкодження.

При нормальному загоєнні рани елементи сполучної тканини регресують після 3-го тижня, у той час як в патологічних рубцях фіброласти проліферують навколо дрібних судин. Цей процес може тривати від кількох місяців до кількох років, що визначає розмір рубцевих тканин. Проліферативна активність фіброblastів істотно вище в келоїдах, ніж у гіпертрофічних рубцях або нормальній шкірі.

На тлі тканинної гіпоксії та хронічного запалення відбувається порушення ауторегуляторних механізмів в утворенні сполучної тканини. Відсутність плазматичних клітин є показником не лише місцевих порушень,

а й загального імунологічному зсуву захисної реакції організму при розвитку келоїдних рубців [48].

Патологічні рубці утворюються шляхом аномального загоєння рани, яке зустрічаються після хірургічних або випадкових травм. Рубцева тканина не завжди може пристосуватися до функціональних навантажень. Недосконалість епідермісу, хаотичне розташування колагенових волокон, гіаліноз сполучної тканини, відсутність еластичних волокон пояснюють знижену еластичність рубцевої тканини[49].

У дермі є такі системи колагенових волокон: паралельні і перпендикулярні до складок. Колаген складає 40% у структурі шкіри, еластин 4%. Еластин розтягується до 200-300%, колаген до 10%. Для шкіри характерна механічна анізотропія (зміна залежно від напрямку прикладеної сили). Сутність біомеханічних властивостей шкіри полягає в природній відповіді. Тінкторіальні властивості шкіри залежать, в першу чергу, від стану колагенових волокон [50].

Рубець є неминучим результатом глибокого дефекту шкіри будь-якої природи. Протягом року тканини рубця продовжують повільно змінюватися.

У світлі сучасних даних про репаративні процеси в тканинах, проліферація клітин при запаленні має строгу послідовність і в ній беруть участь різні тканинні компоненти. Проліферативні процеси мають особливо активний перебіг після відторгнення некротичних мас. Проліферація, що завершує запалення, схожа із загоєнням рани після ушкодження тканин [51, 52].

Головною умовою розвитку проліферації є загасання гострих альтеративних і ексудативних процесів. Проліферативні процеси підтримується дією протизапальних медіаторів. Протизапальну дію мають і глюкокортикоїди, які інгібують каскад арахідонової кислоти (за рахунок активації продукції макрофагальних антифосфоліпаз), пригнічують експресію генів цитокінів, викликають апоптоз лімфоцитів і еозинофілів. Проте при великих травмах окрім явищ запалення, спостерігається

підвищення в крові рівня глюкокортикоїдів і катехоламінів, як наслідок стресової реакції організму.

Біологічний сенс процесів проліферації при запаленні – репарація ушкодженої тканини. Головними універсальними учасниками репаративних процесів є ендотеліальні клітини, гладком'язові елементи, тромбоцити, макрофаги і фібробласти – основні ефектори репарації. Вони здійснюють синтез колагену, еластину, колаген асоційованих білків і протеогліканів [53, 54].

На їх функціональну активність впливає цілий ряд чинників росту - протизапальні цитокіни: трансформуючі чинники росту, чинники росту фібробластів, ендотеліоцитів, епідермальний чинник росту, ІЛ-1, ФНП [55].

Відомо, що хронічне запалення приводить до формування грубішого рубця саме в силу впливу протизапальних цитокінів на процес проліферації. Під дією чинників росту відбувається активація фібробластів, стимуляція ангиогенезу і ще більше активується синтез інших чинників росту. У літературі відсутня єдність поглядів на механізм утворення рубців. Формування келоїдних рубців пов'язане з порушенням кореляції між синтезом і розпадом колагену, де провідна роль відводиться порушенню взаємодії між фібробластами і макрофагами [56].

Рубцева тканина є наслідком загоєння дефекту, тому для вибору оптимального методу лікування потрібне знання самого раньового процесу, який є складним комплексом біологічних реакцій [57]. Якщо дефект включає покривну тканину, наприклад, дерму, то динаміка репаративного процесу має деякі особливості. У вогнищі запалення знаходиться незначна кількість фібрину. З країв рани епідерміс вростає вглиб, щільно прилягаючи до здорової дерми з усіх боків завдяки фібрину. Через 1-2 тижні, залежно від розмірів дефекту, епідерміс у глибині рани утворює безперервні епітеліальні пласти. Внаслідок проліферації фібробластів з цим процесом відновлюється і сполучна тканина [58].

Основним джерелом фібробластів і капілярів служить підшкірна тканина, яка багата на капіляри, отже, має велику кількість низькодиференційованих клітин. В умовах запалення, коли утворюється велика кількість стимуляторів росту, відбувається формування фібробластів і капілярів. Цей процес найактивніше проходить в глибині рани, де утворюється найбільша кількість сполучних структур, які у міру росту заповнюють дно щілини, піднімаючи його до рівня поверхні шкіри [59].

Епідерміс упродовж часу до формування рубця залишається тонким. Ріст епітелію і розмноження сполучних структур регулюється численними загальними і місцевими чинниками.

До місцевих чинників належать головним чином величина кровотоку і стимулятори росту, до загальних - гормони, медіатори та інші посередники нейроендокринної регуляції запального процесу. На результат репаративних процесів і стан рубця великий вплив має стан імунобіологічних механізмів [60]. Тоді замість звичайного плаского рубця формується патологічний.

З практичної точки зору важливо стежити за видимими змінами тканин, які загоюються. На думку авторів загоєння ран вимагає адекватного співвідношення взаємно протилежних процесів: клітинної проліферації і клітинної загибелі [61, 62]. Порушення цього балансу, як правило, виникає на стадії синтезу колагену. Для оцінки проведеної корекції патологічних рубців, за літературними даними, показовими є визначення рівня оксипроліну як специфічного маркера деструкції колагену [63, 64].

Психологічний стан пацієнта, створення позитивної мотивації на початок лікувальних заходів і очікування позитивного лікувального ефекту відіграють певну роль в розвитку і прогресі патологічних рубців [65, 66]. Результати різних досліджень переконують в необхідності подальшої роботи з корекції патологічних рубців у людей з дефектами зовнішності, що стане способом подолання хворобливого процесу і може бути способом психологічної адаптації пацієнтів [67, 68, 69].

Автори визнають такі категорії рубців: гіпертрофічні, келоїдні, нормотрофічні, гіпотрофічні і атрофічні [70]. Лікування рубців є дуже складним завданням, для виконання якого застосовують хірургічні і консервативні методи [71]. Досі не існує ефективних методів позбавлення від рубців [72]. Проте нині, сформований арсенал засобів, який дозволяє певною мірою поліпшити якість більшості рубців [73]. Фахівці одноголосні в тому, що утворений внаслідок ушкодження шкірних покривів патологічний рубець, треба лікувати консервативно, перш ніж проводити хірургічне втручання [74].

Формування патологічних рубців починається вже в грануляційній тканині і в деяких хворих спостерігалася поява характерних вузлів і завитків, типове розташування колагенових волокон.

З метою профілактики перед пластикою можна пропонувати хворим біопсію грануляції для вирішення питання про наявність схильності до надлишкового зростання рубця. Зазначимо також, що, не маючи в своєму розпорядженні морфологічних досліджень, на підставі лише клінічних спостережень вважаємо за необхідне для профілактики патологічних рубців видаляти грануляції перед пластикою.

Найбільш небезпечним періодом для утворення патологічних рубців є перші 2-3 місяці після загоєння ран; проте, за спостереженнями багатьох авторів, патологічні рубці можуть розвинути протягом 6-12 місяців після загоєння рани. Якщо у лікаря складається враження, що можливо або починається утворення патологічних рубців, необхідно відразу ж почати лікування пірогеналом у мінімально пірогенних дозах [76].

Процес рубцювання багато в чому залежить від дотримання певних положень під час операції:

1. Усунення натягнення країв рани;
2. Використання повношарових вільних шкірних клаптів або розщеплених клаптів достатньої товщини, у випадках коли пластика місцевими тканинами неможлива;

3. Прагнення до 100% приживлення трансплантату. Для цього слід проводити ретельну зупинку кровотечі в рані, щільного прилягання трансплантата до дна рани, помірного тиску на трансплантат в період його приживлення;

4. Ретельна асептика для запобігання інфекції;

5. Проведення курсу пірогеналотерапії починати з 6-7 дня після операції [76].

Нині значні успіхи генетики, розшифровка структури генома людини, дозволили досягти більшого прогресу у розумінні природи і механізму виникнення ряду патологічних процесів, які розвиваються в шкірі.

Одним із сучасних підходів до ранньої діагностики патологічних змін шкіри, формування прогнозу, визначення показання для окремих препаратів і вибору правильної лікувальної тактики є пошук генетичних детермінант розвитку структурних змін компонентів екстрацелюлярного матриксу, а саме еластину [77].

Еластин – це білок, що відповідає за характерні пружні властивості багатьох тканин. Еластичність шкіри, легенів і великих кровоносних судин залежить від еластичних волокон в позаклітинному матриксі. Вони складаються з аморфних і мікрофібрилярних компонентів; аморфний компонент, що включає до 90% зрілого еластичного волокна, складається з еластину. Людський ген еластину (ELN) розміром 45 кб знаходиться на 7q11.2 хромосомі і складається з 34 екзонів [78].

На сьогодні багатьма дослідженнями підтверджено, що внаслідок порушення внутрішньогенних делецій або точкових мутацій в гені еластину розвиваються такі захворювання як суправальвулярний аортальний стеноз, субарахноїдальні аневризми, які є одним із факторів розвитку хронічного обструктивного захворювання легень [79].

Показано, що мутації в гені еластину можуть відповідати за порушення пружності в системі еластичних волокон шкіри [80].

Еластин спочатку синтезується в тропоеластин, розчинний поліпептид з молекулярною масою ~ 72 кДа. Нормальний тропоеластин багатий на неполярні амінокислоти, які складають гідрофобні ділянки, що необхідні для створення пружної властивості волокон. [81].

Дослідження показали, що в разі місенс мутації в 20 екзоні, яка складається з однієї нуклеотидної заміни g28197A>G, що відповідає S422G заміщенню у білку, неполярні амінокислоти стають незарядженими, що призводить до зміни гідрофобності тропоеластину.

Мінливість в амінокислотній послідовності може змінити тропоеластинову конформацію і викликати синтез дефектних еластинових волокон, порушення фібріллогенезу та спричинити змінену відповідь на ферментативну деградацію [82].

Еластин є основним компонентом екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) шкіри. Будь-які структурні, спадкові чи набуті дефекти або порушення обміну речовин в екстрацелюлярному матриксі може викликати клітинні і тканинні зміни, що призводять до розвитку або прогресування захворювання [83].

Було показано, що ЕЦМ активно бере участь в клітинних і позаклітинних подіях, які призводять до фіброзу. Фіброз характеризується надмірним накопиченням колагену, еластину та інших компонентів позаклітинного матриксу, і цей процес можна було б порівняти з аберантним загоєнням ран.

Отже, націлення вивчення компонентів ЕЦМ на те, як клітини реагують на ушкодження і запальні стимули є перспективним в якості засобу для запобігання розвитку фіброзу і направлення процесу загоєння ран на відновлення здорової рівноваги [84, 85].

1.2 Профілактика та лікування патологічних рубців

Виділяють такі методи корекції гіпертрофічних і келоїдних рубців шкіри: засоби, які містять глюкокортикостероїди [86] Препарати

глюкокортикоїдів вводять всередину рубця ін'єкційно або застосовують зовнішні лікарські форми. Кортикостероїди зменшують надмірне утворення рубців шляхом скорочення синтезу колагену, зміни синтезу глікозаміногліканів, зниження продукції прозапальних медіаторів і проліферації фібробластів в процесі загоєння рани [87].

Ферментні препарати: колагенази різного походження (мікробного тварини, гідробіонти), ферменти рослинного походження (папаїн, бромелаїн, карипазим), сприяють руйнуванню надмірного колагену. Деякі дослідження підтримують гіпотезу, що імунологічний механізм відіграє важливу роль гіпертрофічного рубцеутворення. Терапія інтерферонами є новим напрямком в лікуванні патологічних рубців [88].

Вітамін А, будучи типовим анаболічним гормоном, зв'язується з ядерними рецепторами клітин-мішеней і стимулює транскрипцію генів. Ретиноли та його метаболіти беруть участь в підтримці цілісності епітелію і регулюють його функціональну активність, а також займають центральне місце у формуванні і диференціюванні лімфоцитів і еритроцитів, мобілізації в них залоза з депо [89]. Останнім часом з'явилися роботи, що свідчать про можливі молекулярні механізми впливу дефіциту магнію на дисплазію сполучної тканини [90].

Сьогодні все частіше увагу фахівців привертає консервативна профілактика патологічних рубців з використанням фізичних методів лікування [91].

Відомо, що активний, як і пасивний транспорт речовин, забезпечується спеціальними структурами: каналами, переносниками, ферментами. При активному транспорті вектор переміщення іонів співпадає за напрямком з вектором концентраційного градієнта, тобто з напрямком збільшення концентрації. Активний транспорт відбувається за рахунок енергії, що виділяється при гідролізі АТФ, з утворенням молекул АДФ і неорганічного фосфату. Гідроліз АТФ здійснюється ферментом АТФазою. Джерелом

молекул АТФ є процеси окислювального фосфорилування, що відбувається в мітохондріях.

Завдяки активному переносу який спричинений дією ультразвуку, молекули діючих речовин в 2-2,5 рази глибше проникають в рубцевозмінені тканини, ніж при втиранні його на поверхні рубця.

За допомогою ультрафонофорезу молекули діючих речовин надходять не в міжклітинну рідину, а спрямовано в клітини.

Механізм дії ультразвуку на біологічні об'єкти полягає в тепловій, механічній та хімічній дії. Механічна дія пояснюється тим, що при проходженні ультразвуку через середовище в будь-якій точці можуть виникнути стискування і розрідження. Рідина може розірватися і створити мікропорожнину, заповнену парами цієї ж рідини. Це явище має назву кавітація. Кавітаційні порожнини існують не довго. Зміна тиску відбувається з високою частотою, молекули активних діючих речовин рухаються з великою швидкістю, спостерігається тертя і іонізація молекул. Це сприяє утворенню великої кількості іонів і радикалів: Н, Н⁺, ОН, ОН⁻. Іони і радикали вступають у взаємодію з речовиною біологічного об'єкту – білками і нуклеїновими кислотами, що приводять до змін молекул біологічно важливих речовин в клітинах. Саме механічна дія ультразвуку, на нашу думку, найважливіша в клінічному значенні, розробки нового методу для профілактики утворення патологічних рубців.

Хімічна дія спостерігається через певний проміжок часу після опромінювання.

Тепловий ефект ультразвуку залежить від інтенсивності і пояснюється періодичними коливаннями, що приводять до підвищення температури.

Застосування ультразвуку пов'язане з тим, що всі зміни в середовищі через які проходить ультразвукова хвиля, приводять до зміни швидкості розповсюдження її поглинання, відбиття хвилі від межі розділу, акустичної кавітації з утворенням мікропорожнин під дією коливань тиску. Вплив цього

тиску й обумовлює концентраційний градієнт препаратів та сприяє проникненню активних речовин у глибину рубцевозміненої тканини [92].

Профілактика утворення рубців, спрямована на введення в тканини різноманітних ферментів [93]. У зв'язку з тим, що в основі рубця є колаген для їх корекції широко застосовують препарати ферменту колагенази, що руйнує колаген [94]. Процес змін рубця залежить від активності колагенази, що викликає протеоліз колагенових волокон [95].

Фізичні методи не тільки покращують проникність епідермісу для колагенази, але і самі володіють фібромодулюючою і потенціюючою дією протирубцевих препаратів [96]. Для профілактики патологічних рубців шкіри сьогодні використовують введення різних ферментних препаратів за допомогою ультрафонофорезу [97].

Останніми роками для профілактики рубців з'явилися успішні спроби застосування природного комплексу ізоферментів колагенази – ферменкола [98]. Проте зважаючи на велику молекулярну масу препарат слабо проникає через епідермальний бар'єр, що визначає необхідність наукового пошуку методів ефективного транспорту комплексу колагенолітичних ферментів у глибокі ділянки рубцевозміненої шкіри, серед яких найбільш перспективними представляються електрофорез [99, 100].

Гормонотерапія має істотні протипоказання через гнійно - септичні ускладнення, а також через можливість атрофії підшкірної клітковини і утворення телеангіоектазій. При цьому може виникнути депо застосованих препаратів у вигляді білих зерен в товщі рубця [101, 102].

У формуванні рубця в післяопераційному періоді певну роль відіграє і застосування кортикостероїдів. Автори проводили профілактику патологічних рубців з гідрокортизоном та гіалуронідазою, коли передбачалося утворення анормального типу рубцевих тканин. Цитологічне дослідження тканин рубця показало, що епітелізація проходить при наявності запального процесу в рані. Тому, особливо при опіках III А ступеня, необхідно проводити активне лікування, застосовуючи антибактеріальні

засоби, а також засоби, які стимулюють регенерацію сполучної тканини. В цьому плані препарати, що містять кортикостероїди та антибіотики (кортикоцин, оксикорт) можуть вважатися патогенетичними. Використання їх значно скорочує частоту утворення патологічних рубців [103]. На жаль, після проведення вищезазначених методів стійкої ремісії патологічних рубців не спостерігалася.

Задовільні результати місцевого лікування спостерігали при застосуванні тріамцинолона ацетоніду (Kenalog або кенакорт А), на підставі тривалих спостережень автори вважають застосування його виправданим. Успішне лікування спостерігається в 90% випадків. Методом вибору, на їх думку, є висічення рубця, введення в рану препарату і накладення швів. Але при цьому необхідно враховувати здатність «Kenalog» до кристалізації [104].

Нерідко кортикостероїди застосовуються у поєднанні з препаратами гіалуронідази, при цьому гіалуронідаза розглядається як чинник пролонгації дії кортикостероїдів. Виявили, що адренкортикотропний гормон, змішаний з великою кількістю гіалуронідази, поширюється так само швидко в твердій патологічній тканині, як і сама гіалуронідаза [105, 106].

Не зважаючи на результати, що отримані при місцевому лікуванні стероїдами, були описані і ускладнення. Спостерігали атрофію навколишніх тканин, пов'язану з потраплянням в них гідрокортизону. Правда, як зазначають науковці, явище це тимчасове. Описали появу ділянок некрозу і розплавлення патологічних рубців з подальшим утворенням втягнутих рубців. Зазначили, що це ускладнення спостерігається в 14% випадків місцевого лікування рубців препаратом тріамцинолону. Відновлення відбувалося протягом 6-12 місяців, деяким хворим було потрібно оперативне лікування. Проте в сучасній терапії і профілактиці патологічних рубців кортикостероїди відіграють значну роль [107, 108].

Автори застосували промені лучі Буккі з одночасним масажем рубців і використанням мазей, що містять кортикостероїди, лідазу, гепарин; при

показаннях оперативне лікування, але навіть комплексне лікування не дозволяє виключити рецидиви [109, 110].

Для профілактики патологічних рубців автор застосував в перші 6 місяців після загоєння ран, коли відбуваються активні процеси перебудови рубцевої тканини, постійні еластичні стисні пов'язки [111, 112].

Необхідно виділити переваги консервативної терапії – мала травматичність прилеглих тканин, а також можливість її проведення при локалізаціях рубця в місцях небажаного хірургічного втручання. Саме тому можна виділити ряд традиційних у практичній медицині методик: ферментативна терапія, гормонотерапія [113, 114]. Серед недоліків цих традиційних способів лікування - побічна системна дія глюкокортикоїдів і рентгенівського випромінювання на організм людини, частота побічних променевих реакцій складає близько 20% [115, 116]. Велика тривалість ферментативної терапії, а також незадовільні результати приблизно в половині клінічних випадків [117].

Сучасні підходи до комплексної профілактики патологічних рубців шкірі істотно відрізняються від традиційних і спрямовані на оптимізацію консервативної профілактики. З цією метою все частіше застосовуються в якості монотерапії (лазеротерапія, магнітотерапія, ультразвукова терапія), так і в комбінації з лікарськими засобами синтетичного і природного походження [118].

Деякі автори з метою підвищення ефективності лікування пропонують використати комбіновану дію декількох чинників (СВЧ у поєднанні з кріотерапією) в комплексній терапії патологічних рубців [119, 120]. Нині з'явилися нові негормональні і неферментні лікарські препарати для місцевого лікування, такі, як «Контрактубекс» (Merz+Co, Німеччина), «Хітогель» силіконовий гель, лікування якими, за даними літератури, досить ефективне і не має побічної дії [121]. Профілактика появи патологічних рубців нині фактично не розроблена. Розв'язання цього завдання особливо актуальне і настільки складне, що деякі автори пропонують уникати операції

і лікувати основне захворювання консервативно, але це вирішує проблеми в цілому [122, 123].

Запобігання розвитку грубих рубців є важливим моментом в лікуванні опіків. Досвід показує, що легше запобігти утворенню рубців, ніж лікувати їх [124].

Профілактику рубцевих деформацій і контрактур починається задовго до одужання хворого. При тривалій краєвій епітелізації саме тут утворюються надалі грубі масивні розростання сполучної тканини.

Використання червоного терапевтичного лазера (довжина хвилі 339-660 нм) при лікуванні рубців, ґрунтуючись на механізмі його стимулюючого впливу на фібробласти і колаген, виявляється малозастосовне через можливість провокування гіперпластичної регенерації тканини рубця [125].

Застосування лідази і ронідаза прискорює гідроліз білків і продуктів їх розпаду, але не впливає на патогенетичні механізми утворення рубців, тобто на систему колаген-коллагенази, тому лікування цими ферментами не має бажаного ефекту [126]. Застосування компресійної білизни клінічно ефективно [127]. Ефективність методу доведена морфологічним змінами [128]. Однак його застосування має ряд недоліків:

1. Рубець старіший 6-12 місяців не піддається лікуванню або піддається погано.

2. Стисна пов'язка незручна, оскільки має носитися мінімум дев'ять місяців вдень і вночі.

3. Необхідний при цьому тиск в 25-40 мм рт. ст. не досягається в кількох важливих анатомічних ділянках особливо в момент руху.

Для вирішення цієї проблеми особливої актуальності набувають медичні технології, що дозволяють запобігти й ефективно лікувати хворих з представленою патологією.

Одним з можливих рішень є використання нових перспективних методів, зокрема нанотехнології і нанокапсули фосфатидилхоліна.

Відомі різні методики видалення рубцевої тканини при високоінтенсивній лазеротерапії, електрокоагуляції, кріодеструкції і їх комбінації, наприклад: поєднання високоінтенсивної лазеротерапії і кріогенного спрею на ділянці патологічного рубця [129]. Лазеротерапія високоінтенсивними і низкоінтенсивними лазерами шкірних контрактур, гіпертрофічних і келоїдних рубців отримала широке розповсюдження [130].

Деякі автори вважають причиною рецидиву рубця – залишення рубцевих тканин при видаленні келоїду, інші вказують на порушення місцевого імунітету в рубцевій тканині, що оточує її, який залишається некомпенсованим після посічення рубця і призводить до повернення захворювання [131]. Локальний імунітет підвищує сенсibilізацію тканин, що збільшує вірогідність зриву в тонких взаємодіях між простагландінами тканинних базофілів пептидами (гормонами) і циклічними нуклеотидами фібробластів [132]. Монохірургічне лікування поступається за найближчими і віддаленими результатами комбінованої терапії. Все більшої популярності набували такі способи корекції рубців, як кріотерапія, лазеродеструкція, дерматоабразія [133]. Новим напрямом у лікуванні патологічних рубців є застосування дермального еквіваленту, а саме: пересадка багат шарових пластів і суспензії культури алогенних і аутологічних кератиноцитів на нормотрофічні, атрофічні і гіпертрофічні рубці після дермабразії [134, 135].

«Відомо, що оперативне лікування патологічних рубців у більшості хворих не застосовне. Консервативне лікування теж зазвичай не дає задовільних результатів» [136].

За доцільне застосовувати таку схему лікування: хірургічне лікування, опромінення і вживання перорально дексаметазону; успішні результати склали 71%, тоді як лише висікання і опромінення - 55% [137].

Таким чином, слід зазначити, що морфології і патогенезу рубців присвячена велика кількість досліджень. На жаль, усі ці роботи показують головним чином морфологічні особливості патологічних рубців опікової етіології [138, 139]. Відомості про їх морфологічні критерії нерідко

суперечливі. Проблема патологічного рубцювання має не лише науково-практичне, але і важливе соціальне значення. Вибір ефективного способу профілактики багато в чому залежить від комплексного методологічного підходу.

Проте, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених утворенню рубцевої тканини і впливу на цей процес різних чинників, передбачити ймовірність появи рубців не можливо. А в пластичній хірургії відсутність патологічного рубця є одним з основних показників успішно виконаної операції. Ось чому так необхідно знайти дієву схему профілактики патологічних рубців, яка призведе до естетично рубця.

Та все ж, не дивлячись на окремі добрі результати, всі запропоновані методики не вирішили проблеми профілактики утворення патологічних рубців та лікування рубців у пацієнтів, що схильних до цього.

Після проведення ретельного аналізу фундаментальних видань та періодичних наукових публікацій, нами було визначено, що поняття «схильність до утворення патологічних рубців» нині не обґрунтовано ні з клінічної, ні з морфологічної точки зору.

Отже, стало очевидним, що лише комплексне використання медикаментозних засобів, дозволить досягти задовільних результатів у профілактиці утворення патологічних рубців.

Останнім часом все більше уваги приділяється лікарським препаратам на рослинній основі, які мають лікувальні та профілактичні властивості, сприяють як найшвидшому очищенню ран. Це змусило нас провести вивчення місцевої дії крему «Дермофібразе» на рубці.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика досліджуваного контингенту

Відповідно до поставлених завдань нами були піддані аналізу результати клініко-генетичних та морфологічних досліджень пацієнтів з можливим утворенням патологічних рубців в ділянках голови та шиї.

Робота проводилася на базі Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського у відділенні щелепно-лицевої хірургії, кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї, кафедрі гістології, цитології та ембріології, Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», кафедрі патологічної анатомії ДЗ «Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України» з 2008 року по 2012 рік.

Комісія з етичних питань та біоетики ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава у складі, затвердженому ректором (наказ №38 від 04.03.2004 року) на своєму засіданні (протокол №109 від 05.02.2013 року) розглянула матеріали по виконанню роботи і визначила, що при роботі керувалися загальними етичними принципами, що відповідають загально прийнятим нормам моралі, інтересів та особистої гідності учасників дослідження, з урахуванням всіх принципів та відповідних Законів України [141-144].

Об'єктом дослідження були 60 пацієнтів із ймовірним утворенням післяопераційних патологічних рубців, що знаходилися на стаціонарному і амбулаторному лікуванні після планових втручань із приводу різних захворювань. У таблиці 2.1 показано кількість оперативних втручань у різних топографоанатомічних ділянках голови та шиї.

Таблиця 2.1

**Розподіл пацієнтів щодо локалізації рубцевозмінених тканин у
топографоанатомічних ділянках голови та шиї**

Назва ділянки	Кількість втручань
Очноямкова ділянка	1
Піднищньощелепна ділянка	7
Вилична ділянка	4
Щічна ділянка	6
Привушно-жувальна ділянка	6
Ділянка носа	2
Ділянка рота	7
Підборідна ділянка	3
Серединна ділянка шиї	10
Бокова ділянка шиї	9
Лобно-тім'яно-потилична ділянка	4
Скронева ділянка	1
Всього	60

Вік досліджуваного контингенту варіював від 18 до 81 років. Розподіл пацієнтів за віком та статтю наведений у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів за віком та статтю

18-40 років		41-60 років		61-81 років		усього
чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки/жінки
29	8	11	6	3	3	60

За етіопатогенетичним фактором ймовірного утворення патологічних рубцевозмінених тканин хворі були поділені на групи:

- 1 група – пацієнти, що схильні до утворення патологічних рубців;
- 2 група – пацієнти, що не схильні до утворення патологічних рубців;
- 3 група – пацієнти, що отримували традиційну профілактику.

В першій і другій клінічних групах профілактику утворення патологічних рубців проводилася за запропонованою авторами методикою, що полягає в ін'єкціях (електрофорезі) препарату, складовою частиною якого є наночастинки фосфатидилхоліну – «Ліпін» в комбінації з ультрафонофорезом препарату «Дермофібразе».

Пацієнтам 1 групи з 15-30 дня проводилися ін'єкції «Ліпіну» 250 мг розчиненого в 2 мл фізіологічного розчину внутрішньорубцево з розрахунку $0,1/8 \text{ мм}^2$ № 5 через кожні 4 дні з одночасним втиранням крему «Дермофібразе» 3 рази за день. Через 3 місяці дозрівання рубця проводився електрофорезфорез препарату «Ліпіну» №10 через день із традиційним ультрафонофорезом гідрокортизону 3 рази за тиждень, втирання крему «Дермофібразе» не припиняється.

Через 6 місяців нами проводилась повторна профілактика шляхом електрофорезфорезу розчину «Ліпін» за вище наведеною методою з одночасним ультрафонофорезом крему «Дермофібразе» №15 через день. Після 6 місяців використання крему «Дермофібразе» його застосування припинялося на 3 місяці та повторювали призначення з 9 по 12 місяць.

Хворим 2 групи через тиждень після зняття швів нами проводився електрофорезфорез препарату «Ліпін» №10 через день з втиранням крему «Дермофібразе» протягом 4 місяців. Другий етап через 6 місяців складався з комбінації електрофорезом препарату «Ліпін» №10 через день, ультрафонофорезу крему «Дермофібразе» №10 через день, після проведеної профілактики робили перерву на 3 місяці. Починаючи з 9 місяця використовували втиранням крему «Дермофібразе» в ділянку рубця.

Пацієнтам третьої групи проводилося традиційну профілактику: ультразвук з лідазою, ультрафонофорез з гідрокортизоном, частота струму

порядку 880 kHz, потужність 0,6-1,0 W/cm² при частоті імпульсів 50 сек. Тривалість сеансу складала 8-10 хвилин №15 через день 3 місяці.

Розподіл пацієнтів за клінічними групами наведений в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл пацієнтів за клінічними групами

Клінічні групи	чоловіки	жінки	Усього
1гр	15	3	18
2гр	17	3	20
3гр	11	11	22
Всього	43	17	60

2.2 Клінічні дослідження

Для оцінки динаміки утворення патологічних рубців нами була використана схема якісної оцінки патологічних рубців на різних етапах їх профілактики, а саме через 3, 6, 9, 12 місяців профілактики. Нами була використана зведена стандартаційна таблиця в нашій модифікації, яка характеризувала утворення рубців за п'ятьма ознаками. Ці ознаки нами були оцінені в балах [145]:

Ознака П1 – тип рубця;

- 1 бал – нормотрофічний;
- 2 бали – гіпертрофічний гомогенний;
- 3 бали – гіпертрофічний з вузликами;
- 4 бали – ознаки келоїдизації;
- 5 балів – виражений келоїд.

Ознака П2 – консистенція рубця;

- 1 бал – нормальна;
- 2 бали – помірне ущільнення;
- 3 бали – виражена індурація.

Ознака П3 – колір рубця;

- 1 бал – здорова шкіра;

2 бали – помірна еритема;

3 бали – виражена еритема.

Ознака П4 – чутливість рубця;

1 бал – напруженість;

2 бали – свербіж;

3 бали – печія;

4 бали – біль.

Ознака П5 – площа рубця;

1 бал – мала площа 0-5,9 мм²;

2 бали – середня площа 6-11,9 мм²;

3 бали – велика площа 12-18,9 мм².

Площа визначалася за допомогою міліметрового паперу. До рубця прикладали стерильний лист целофану, на якому намічались точки, що відповідали довжині та ширині рубця. Потім намічені точки з'єднувались прямими лініями та математично вираховувалася загальна площа рубцевозмінених тканин. Цей процес був реалізований шляхом прикладання до целофану з наміченими контурами міліметрового паперу і підраховувалась кількість мм².

2.3 Опис складових використаних препаратів та методика їх введення з метою профілактики утворення післяопераційних рубців

Для профілактики утворення патологічних рубців нами використовувався крем «Дермофібразе». Активні речовини крему «Дермофібразе»:

Сечовина при місцевому застосуванні впливає на прискорене загоєння та очищення ран від некротичних тканин, зменшує подразнення і сприяє регенерації шкіри.

Алантаїн при контакті з шкірою має кератолітичну дію, пом'якшує роговий шар, має антиоксидантну дію, сприяє регенерації клітин, пригнічує ріст бактерій.

Пантенол – підтримує нормальну функцію епітелію, стимулює регенерацію шкіри, нормалізує клітинний метаболізм, збільшує міцність колагенових волокон, активує проліферацію фібробластів, знижує шкірний свербіж. При місцевому застосуванні має протизапальну, дерматопротективну, зволожуючу дію, сприяє пом'якшенню шкіри, збільшуючи еластичність, що порушується при патологічному рубцюванні.

Ментол має місцевоподразнюючу, протимікробну і протизапальну дію, сприяє зменшенню больового синдрому і місцевого свербіжу. Місцева дія супроводжується звуженням судин, відчуттям холоду, покращує трофіку тканин.

Камфора при місцевому застосуванні викликає звуження периферичних судин шкіри, інгібує агрегацію тромбоцитів, подразнює холододові рецептори та знижує свербіж.

Екстракт бодяги має протизапальні та подразнюючі властивості. Діючі речовини бодяги швидко і глибоко проникають в тканини, зміцнюють і підвищують тонус вен і капілярів, нормалізують обмін речовин в сполучній тканині, усуває набряки і має знеболювальні властивості.

Поліметилсилоксан (силікон) – утворює немасляний захисний шар. Він містить від 3 до 9 молекул кремнію, сприяючи загоєнню рани [146].

Нами використовувався ультрафонофорез для кращого потрапляння активних складових крему «Дермофібразе». Відомо, що активний транспорт, як і пасивний, забезпечується спеціальними структурами: каналами, переносниками, ферментами.

Для покращення транспорту кисню, нормалізації процесів тканинного дихання, відновлення функціональної активності клітин, поліпшення мікроциркуляції, підтримання активності антиоксидантних систем організму ми застосували препарат з нанокапсулами фосфатиділхоліну. «Ліпін» має антигіпоксичну дію, сприяє підвищенню швидкості дифузії кисню у тканини, відновлює функціональну активність ендотеліальних клітин, синтез і виділення ендотеліального фактора розслаблення, поліпшує

мікроциркуляцію та реологічні властивості крові. Обраний нами препарат інгібує процеси перекисного окислення ліпідів у крові і тканинах, підтримує активність антиоксидантних систем організму, чинить мембранопротекторний ефект, виконує функцію неспецифічного детоксиканта, підвищує неспецифічний імунітет. «Ліпін» збільшує швидкість транспорту кисню через біологічні мембрани, не порушує функціональний стан органів та систем організму, нетоксичний та не має властивостей щодо кумуляції [147].

2.4 Методика визначення поліморфізму гену еластину

Для визначення поліморфізму гену еластину в 20 екзоні g28197 A>G нами проводилися виділення геномної ДНК з венозної крові обстежуваних за допомогою набору «ДНК – експрес-кров» (ООО НПФ «Литех», РФ).

Мутантний та «дикий» тип алелей гену ELN ампліфікований за допомогою алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції в 25 мкл реакційної суміші, що містила: суміш дезоксинуклеозидтрифосфатів 2,5 mM кожного, 10 x ПЛР-буфер, 25 mM MgCl₂, 5 Е/мкл Tag-ДНК полімерази з антитілами, що інгібують активність фермента (Компанія СИНТОЛ, РФ) та по 5 пкмоль специфічних праймерів та по 5 пкмоль специфічних проб мічених флуоресцентними барвниками FAM і R6G з 5-кінця і BHQ-1, BHQ-2 з третього кінця, відповідно. Геномну ДНК обстежуваних додавали до суміші в кількості 20-50 нг. Ампліфікацію поліморфної ділянки гену ELN проводили на ампліфікаторі детектуючому ДТ-322 (ООО «НПО ДНК – Технологія», РФ) в режимі реального часу, наступним чином:

- перший цикл – 950 С/160 секунд;
- 40 циклів – 950 С/20 секунд;
- 1 цикл – 630 С/40 секунд.

Продукти ампліфікації поліморфної ділянки гену ELN ідентифікували за допомогою флуорисцентної реєстрації накопичення ДНК за каналами

флюоресценції: 1 канал – барвник FAM; 2 – канал барвник R6G, безпосередньо впродовж реакції.

2.5 Гістологічне та імуногістохімічне дослідження

Проведене нами морфологічне дослідження було спрямоване на виявлення гістологічних особливостей будови патологічних рубців і їх зміни в процесі профілактики.

Усім пацієнтам за їх письмового дозволу до початку та в період профілактики проводили дослідження біоптату. Шматочок рубцевозміненої тканини для дослідження брали методом пункційної біопсії за допомогою одноразового тонкоголкового шприца діаметром голки 2 мм під місцевою анестезією 1% розчином лідокаїну, отриманий матеріал біоптата фіксували в розчин нейтрального формаліну 10% на 3 доби.

Потім за загальноприйнятою методикою зневоднювали матеріал у батареї спиртів за висхідною шкалою.

Далі перекладали матеріал у суміш абсолютного спирту і хлороформу на 12 годин. Для поступового кращого просочування парафіном шматочки матеріалу переносили у розплавлену суміш хлороформу і парафіну, ставили в термостат на 3 години при температурі 40°C.

Із суміші хлороформу і парафіну матеріал перекладали у розплавлений парафін, шматочки тканини витримували до 4 годин. Після другого парафіну гарячим пінцетом із термостата діставали тканину і переносили у заздалегідь приготовлену форму, потім повторно заливали чистим парафіном. Охолодження парафінових блоків проводили у посудині з водою при кімнатній температурі. Вийняті блоки наклеювали на дерев'яні колодки.

Зрізи товщиною 5-10 мкм отримували за допомогою санного мікротома і монтували їх предметні скельця за трафаретною методикою.

Приготування препаратів шляхом їх фарбування гематоксиліном та еозином. Цей метод фарбування передбачає застосування хімічного комплексу, що формується іонами алюмінію та окисленого гематоксиліну.

Комплекс має властивості зафарбовувати ядра клітин в синій колір. Після зафарбовування ядер відбувається фарбування інших структур спиртовим розчином еозину, завдяки якому ці структури набувають насиченого еозинофільного забарвлення – червоного або рожевого. Еозинофільні структури, як правило, складаються з внутрішньоклітинних або зовнішньоклітинних протеїнів, до яких, зокрема, належать Тільця Леві та Тільця Меллорі.

В якості первинних антитіл використовувались моноклональні антитіла або поліклональні антитіла фірми DAKO Diagnostics BioSystems з застосуванням системи візуалізації LSAB + (DAKO) EnVision + (DAKO).

Імунні клітини диференціювали за допомогою моноклональних антитіл до CD 2, CD 3, CD 4, CD 20, CD 68, CD138, Ki67 (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Перелік антитіл, що використовувалися під час імуногістохімічного дослідження

Моноклональні антитіла	Фірма	Експресія в клітинах
CD 2(AB 75)	Novocastra	Т-лімфоцити
CD 3(PS 1)	Novocastra	Зрілі Т-лімфоцити
CD 4(1 F6)	DBS	Т-лімфоцити (хелпери)
CD 20cy(6 L2)	DBS	В-клітини
CD 68	DBS	Гістіоцити (макрофаги)
CD 138(SPK 32)	Novocastra	Плазматичні клітини, активовані лімфоцити.
Ki67	Dako	Маркер проліферації

Після заключення в полістирол мікрофотографування проводили за допомогою мікроскопу Biorex-3 BM-500T з цифровою мікрофотонасадкою DCM 900 з адаптованими для даних досліджень програмами.

2.6. Статистична обробка результатів власних досліджень

Для статистичної обробки даних отриманих результатів власних досліджень використовувалися непараметричні методи.

Із непараметричних методів при визначенні вірогідності показників дослідження нами було використано U-критерій Краскала-Уолліса, χ^2 Пірсона і точний тест Фішера.

Математичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програми StatPlus 2009, « Microsoft Excel».

Критерій Краскала-Уолліса використовується для перевірки рівності середніх декількох вибірок.

За допомогою критерію χ^2 перевіряли розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга. Для порівняння частот алелей використовували критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йетса на безперервність за кількості ступенів свободи, що дорівнювали 1. За допомогою точного тесту Фішера шляхом аналізу таблиць спряженості проводили порівняння частот генотипів між досліджуваними групами. Для порівняння частот варіантів у незв'язаних групах вираховували відношення шансів (ВШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ [148-151].

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ
УТВОРЕННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ

**3.1 Генетичне обґрунтування поняття «схильність до утворення»
патологічних рубців**

З метою визначення участі генетичних чинників в процесі загоєння ран вивчали поліморфізм g28197A>G гену еластину у групах хворих, що схильні до утворення патологічних рубців (n=18) та не схильних до утворення патологічних рубців (n=20).

Розподіл частот генотипів та алелей поліморфізму g28197A>G гену еластину в групі хворих, що схильні до утворення патологічних рубців наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Внутрішньогруповий розподіл частот генотипів і алелей поліморфізму
g28197A>G гену ELN в групі хворих, що схильні до утворення
патологічних рубців, % (n)**

Генотип, алель	Показник, (n=18)
AA	33,3 (6)
AG	38,9 (7)
GG	27,8 (5)
A	52,8 (19/36)
G	47,2 (17/36)

Наявність «дикого типу» генотипу спостерігали у 33,3% хворих, що схильні до утворення патологічних рубців, частота гетерозиготного генотипу

складала 38,9%, а гомозиготний генотип за мутантним алелем зустрічався у 27,8% хворих даної групи.

Частоти алелей А і G склали 52,8% та 47,2%, а носіями алелей (співвідношення кількості осіб з даним алелем до загальної кількості осіб в групі) А і G були 72,2% та 61,1% осіб, відповідно.

Розподіл частот генотипів поліморфізму g28197A>G гену еластину в групі хворих, що схильні до утворення патологічних рубців, відповідав теоретично очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга (згідно із значенням χ^2 -Пірсона з поправкою Іейтца) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Внутрішньогруповий аналіз розподілу частот генотипів і алелей поліморфізму g28197A>G гену ELN в групі хворих, що схильні до утворення патологічних рубців, % (n)

Показник	Кількість,(n=18)
χ^2 -Пірсона з поправкою Іейтца, df=1	0,5736
Частота алелю (p)	0,528
Частота алелю (q)	0,472
Гетерозиготність, що спостерігається (Hobs)	0,3889
Очікувана гетерозиготність (Hex)	0,4985
Коефіцієнт інбридингу популяції (F)	0,2198
Адекватне врахування рідкісних алелей (показник μ)	1,998
Частка рідкісних алелей (h)	0,001

Спостерігався нерівномірний розподіл алелей, оскільки показник адекватного врахування рідкісних алелей менший двох ($\mu < 2$), на що також вказував показник частки рідкісних алелей ($h > 0$).

Переважає очікуваної гомозиготності над гетерозиготністю, що спостерігається, а також позитивний коефіцієнт інбридингу свідчили про

недостатність гетерозигот при умові випадкового схрещення і про відхилення від панміксії.

Частота гомозиготного генотипу AA гену ELN в групі хворих, що не схильні до утворення патологічних рубців склала 65%, гетерозиготний генотип AG зустрічався з частотою 30%, частота мутантного генотипу GG – 5,0 % (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Внутрішньогруповий розподіл частот генотипів і алелей поліморфізму g28197A>G гену ELN в групі хворих, що не схильні до утворення патологічних рубців, % (n)

Генотип, алель	Показник, n=20
AA	65,0 (13)
AG	30,0 (30)
GG	5,0 (1)
A	80,0 (32/40)
G	20,0 (8/40)

Алель А зустрічався у 80,0%, а алель G у 20,0% хворих даної групи. Носійство А алельного варіанту визначено в 81,5% осіб, а T алельного варіанту – 65,8%.

Розподіл частот генотипів поліморфізму g28197A>G гену еластину в групі хворих, що не схильні до утворення патологічних рубців, відповідав теоретично очікуваному згідно із законом Харді-Вайнберга (табл.3.4).

При аналізі нормованого відхилення гетерозиготності, що спостерігається (Hobs) від очікуваної (Hex), коефіцієнт інбридингу популяції (F) склав менше 0, що відображає наявність незначної недостатності гетерозигот. Адекватність врахування рідкісних алелей в групі достатня та відповідає нерівномірному розподілу алелей ($\mu < 2$).

Розподіл частот генотипів і алелей поліморфізму g28197A>G гену еластину в групі хворих, що не схильні до патологічних рубців, % (n)

Показник	Значення, n=20
χ^2 -Пірсона з поправкою Іейтса, df=1	0,0068
Частота алелю (p)	0,8
Частота алелю (q)	0,2
Гетерозиготність, що спостерігається (Hobs)	0,3
Очікувана гетерозиготність (Hex)	0,32
Коефіцієнт інбридингу популяції (F)	0,0625
Адекватне врахування рідкісних алелей, (показник μ)	1,8
Частка рідкісних алелей (h)	0,1

При порівнянні частот генотипів AA, AG та GG між групами хворих, було виявлено тенденцію до відмінності. Рівень значущості, що отриманий точним тестом Фішера склав $>0,05$ та $<0,1$ ($p=0,062$) (рис. 3.1).

Аналіз алельних частот показав, що алель G достовірно частіше зустрічався в групі хворих, що схильні до утворення патологічних рубців ($\chi^2=5,19$, df=1) (рис.3.2).

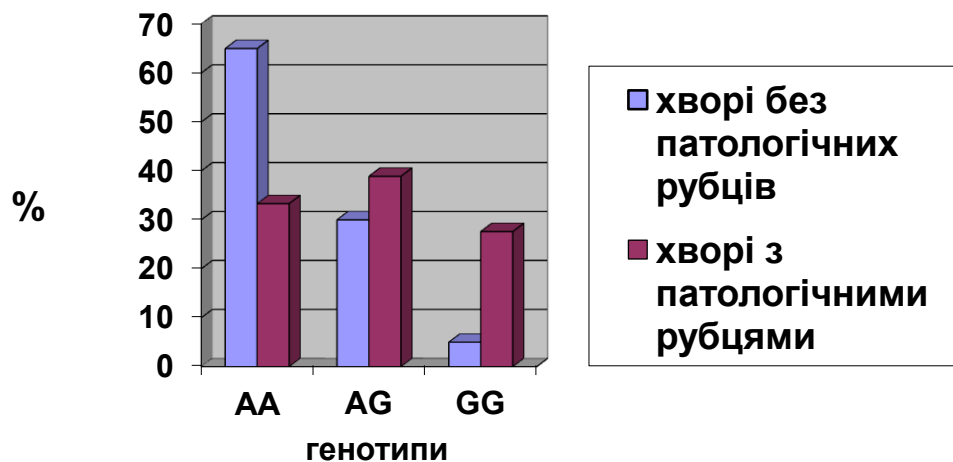


Рис. 3.1 Графічне зображення порівняння частот генотипів хворих.

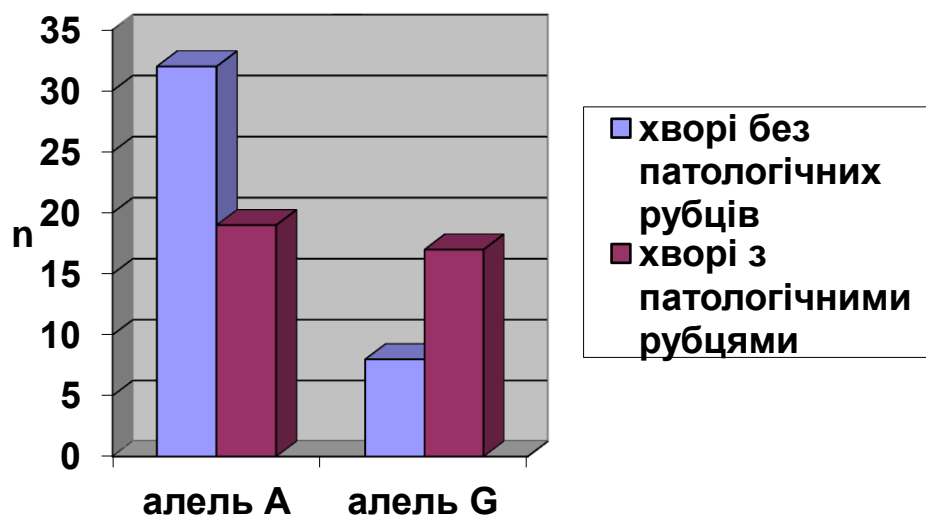


Рис. 3.2 Графічне зображення порівняння частот алелей А та G між групами хворих.

Виявлено достовірну залежність між наявністю поліморфного алеля G та підвищеним ризиком утворення патологічних рубців (ВШ=3,58, 95% ДІ=1,3-9,87, $p=0,023$).

Розглядаючи отримані результати можливо припустити, що наявність у хворого мутантного алеля G при місенс мутації $g28197A>G$ в гені ELN є одним із факторів розвитку схильності до утворення патологічних рубців в процесі загоєння ран.

Таким чином, внаслідок накопичення дефектних волокон тропоеластину, при наявності мутантного алелю G в гені ELN, відбувається порушення рівноваги в структурі ЕЦМ, тому актуальним є проведення профілактичних заходів вже на ранніх стадіях загоєння післяопераційних ран з метою профілактики виникнення патологічних рубців. На ранніх стадіях загоєння ран фібробласти розмножуються у відповідь на активатори, які секретуються лейкоцитами, що мігрують в рану і зберігаються в екстрацелюлярному матриксі [85]. Тому важливим є призначення місцевих препаратів, що призводять до локального лейкоцитозу.

Однією із таких речовин є алантоїн, що входить до складу комплексного препарату «Дермофібразе». Ефект алантоїну обумовлений

стимуляцією лейкоцитозу (локальний ефект), що робить шкіру м'якою і шовковистою [153].

Травматичне ушкодження тканин призводить до розвитку запалення, що супроводжується активним функціонуванням макрофагів, що продукують цитокіни (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин) та різні фактори росту (епідермальний фактор росту, тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту α та β). Було описано, що на ранніх стадіях загоєння ран одну з ключових ролей грають міофібробласти, спеціалізована форма фібробластів диференціація яких відбувається, в основному за рахунок цитокінів, таких як трансформуючий фактор росту- β (TGF- β), а також в разі механічного напруження. Коли ці сигнали зменшуються, наприклад знижується секреція TGF- β або активується апоптоз міофібробластів, утворюються рубці з клітинами багатима на колаген.

Участь міофібробластів в фіброзі була показана внаслідок незбалансованої сигналізації цитокінів, особливо щодо рівня активованого TGF- β [154]. Одним із факторів, що може навіть слугувати діагностичним критерієм, є зростання в 2-3 рази при запаленні та після отримання травми рівня церулоплазміну. Основною фізіологічною функцією церулоплазміну є його здатність окислювати численні сполуки за оксидазним механізмом. Показано, що ліпосомальний засіб, такий як «Ліпін» проявляє виражений нормалізуючий ефект на рівень церулоплазміну, тим самим пригнічує інтенсивність вільнорадикального окислення [147]. Враховуючи вищезазначене доцільним було б використання крему «Дермофібразе» та ліпосомального препарату «Ліпін» з метою профілактики патологічного рубцювання вже на етапі накладання швів та в ранньому післяопераційному періоді.

Аналіз клінічного перебігу захворювання в групах, що вивчалися, показав, що через три місяці після оперативного втручання у 100% випадків спостерігались ознаки патологічного рубця. Через 6 місяців після оперативного втручання в групі хворих із схильністю до утворення

патологічних рубців у 5,5% (n=1) зникали ознаки прогресування рубця. Показник зниження прогресування патологічного рубця спостерігався також у 35% (n=7) пацієнтів у групі не схильних до їх утворення (рис. 3.3).

У післяопераційний термін 9 місяців зникнення ознак прогресування рубця було діагностовано у 33,3% (n=6) та у 75% (n=15) пацієнтів в групах схильних до утворення патологічних рубців та не схильних до утворення патологічних рубців, відповідно. Як видно з рис. 3.3, після оперативного втручання різниця між групами хворих за наявності пацієнтів з ознаками зникнення прогресування патологічного рубця була на рівні статистичної тенденції (p=0,0681) через 6 місяців, а через 9 місяців – статистично значущою (p=0,0243).

На наступному етапі нами було проведено аналіз можливих асоціативних зв'язків поліморфізму g28197A>G гену ELN з перебігом та особливостями клінічних проявів формування післяопераційного рубця. Для цього було проведене порівняння обстежених пацієнтів схильних до утворення патологічних рубців з гетерозиготним і гомозиготним генотипом (A/G, G/G) за мутантною алеллю (6 пацієнтів – перша група) та пацієнтів з гомозиготним генотипом за «дикою» алеллю (12 пацієнтів – друга група).

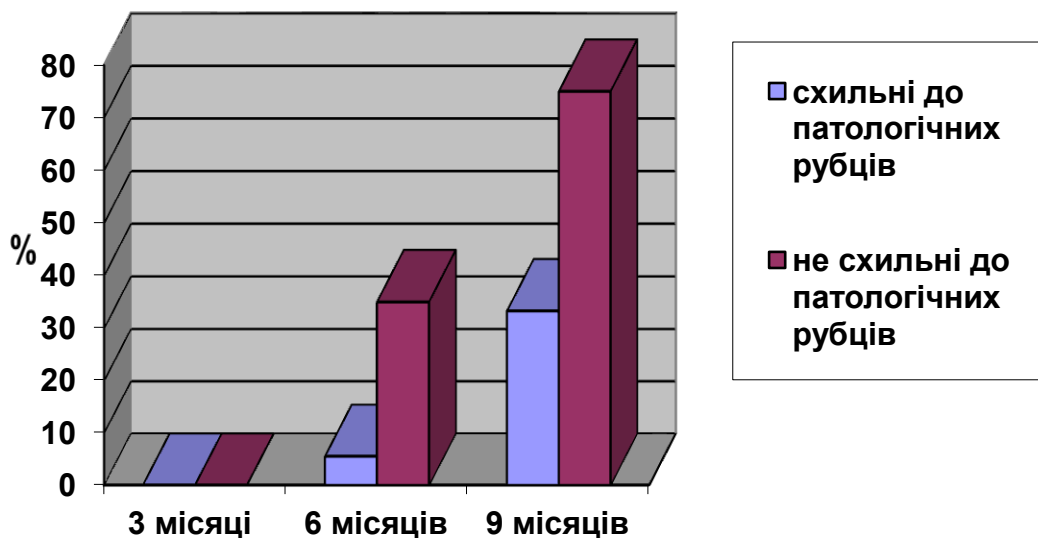


Рис. 3.3 Графічне зображення змін відсотку хворих з ознаками зникнення прогресування рубця в залежності від терміну після операції.

При порівнянні обстежених пацієнтів схильних до утворення патологічних рубців з гетерозиготним і гомозиготним генотипом (A/G, G/G) за мутантною алеллю та пацієнтів з гомозиготним генотипом за «дикою» алеллю було отримано наступні дані (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Порівняння серед групи пацієнтів із схильністю до утворення ПР залежно від генотипів поліморфізму g28197A>G гену ELN

Післяопераційний термін	Наявність ознак прогресування патологічного рубця	Генотип AG/GG (n=12)	Генотип AA (n=6)	p*
3 місяці	так	12	6	-
	ні	0	0	
6 місяців	так	12	5	0,716
	ні	0	1	
9 місяців	так	10	2	0,1
	ні	2	4	

Примітка: p* – рівень значимості, отриманий точним тестом Фішера.

Як видно з табл. 3.5, через три місяці лікування у всіх пацієнтів групи, незалежно від генотипу не було істотних змін в місці формування післяопераційного рубця. Зберігався свербіж, товщина рубця залишалась до 1 мм над рівнем здорової шкіри, відмічався рожевий колір рубця, за консистенцією поверхня рубця складно бралася в складку, повільне прогресування рубця. Через шість місяців у 1 пацієнта даної групи з мутантною алеллю А клінічна картина відповідала зниженню прогресування рубця для всіх видів попередньої характеристики їх формування. При порівнянні з носіями мутантної алелі G гену ELN не було статистично значущої відмінності (p=0,716). Через 9 місяців післяопераційного періоду у

пацієнтів з мутантною алелю G гену ELN відмінності мали тенденцію до статистичної значущості при порівнянні з пацієнтами носіями «дикої» алелі за даним генотипом ($p=0,1$).

Таким чином, у носіїв мутантної алелі G гену ELN повільніше відбувається зникнення ознак формування патологічного рубця, що може свідчити про менш активний процес регенерації екстрацелюлярного матриксу у даних пацієнтів.

3.2 Зміни клінічних показників у пацієнтів, що схильні до утворення патологічних рубців

Для клінічної оцінки динаміки утворення патологічних рубців нами була використана схема якісної оцінки патологічних та нормотрофічних рубців на різних етапах їх профілактики, а саме через 3, 6, 9, 12 місяців профілактики. Нами була використана зведена стандартаційна таблиця, яка характеризувала утворення рубців за п'ятьма ознаками:

- ознака П1 – тип рубця;
- ознака П2 – консистенція рубця;
- ознака П3 – колір рубця;
- ознака П4 – чутливість рубця;
- ознака П5 – площа рубця.

За кожним критерієм використовувалася система балів для характеристики динаміки змін за ознаками, що пропонувалися. Бали сумувалися і саме кількісна характеристика суми оцінювала ефективність методик профілактики. Чим менша сума балів за п'ятьма клінічними ознаками, тим більший був виражений сумарний ефект методу профілактичних заходів.

Не залежно від того, що видимі рубцеві тканини спостерігалися вже через місяць після операції, першу клінічну оцінку проводили через три місяці після оперативного втручання.

Певні клінічні ознаки утворення рубців після оперативного втручання проведених у різних топографоанатомічних ділянках відрізнялися між собою, але створювали при статистичній обробці складний варіаційний ряд, що суттєво впливало на показники достовірності, тому ці показники було складено за результатами оціночної шкали за п'ятьма ознаками.

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців у пацієнтів, що схильні до утворення патологічних рубців, за показником П1 – тип рубця.

При огляді рубцевозмінених тканин на 3 місяць профілактики у 6 (33%) пацієнтів спостерігали гіпертрофічний гомогенний рубець, але привертає увагу те, що у 8 (45%) пацієнтів визначався гіпертрофічний рубець з вузликами, що свідчить про високий ступінь схильності до утворення патологічних рубців. Ознаки келоїдизації були визначені у 4 (22%) пацієнтів. Навіть при застосуванні препарату «Ліпін» у вигляді ін'єкцій, ознаки утворення нормотрофічного рубця не були зафіксовані.

На 6 місяць профілактики у 10 (56%) пацієнтів відмічено гіпертрофічний гомогенний рубець, але у 4 (22%) пацієнтів спостерігали гіпертрофічний рубець з вузликами, ознаки келоїдизації були визначені у 2 (11%) пацієнтів. Нормотрофічний рубець утворився у 2 (11%) пацієнтів.

Протягом 9 місяців профілактики у 9 (50%) пацієнтів утворився гіпертрофічний гомогенний рубець, у 3 (17%) пацієнтів визначався гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки келоїдизації спостерігалися у 1 (5%) пацієнта, ознаки утворення нормотрофічного рубця у 5 (28%) пацієнтів.

Через 12 місяців у 6 (34%) пацієнтів спостерігали гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 2 (11%) пацієнтів гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки келоїдизації визначалися у 1 (5%) пацієнта, ознаки утворення нормотрофічного рубця відмічені у 9 (50%) пацієнтів.

При визначені змін параметрів клінічної оцінки рубців за показником П2 – консистенція рубця.

На 3 місяць профілактики у 14 (78%) пацієнтів визначалося помірне ущільнення. У 4 (22%) пацієнтів спостерігали виражену індурацію. Ознаки нормальної консистенції рубця не зафіксовані. При огляді в 6 місяць ознаки нормальної консистенції рубця визначалися у 2 (11%) пацієнтів. У 14 (78%) пацієнтів було помірне ущільнення, а у 2 (11%) пацієнтів спостерігали виражену індурацію.

На момент огляду після 9 місяців профілактики нормальна консистенція рубця відмічена у 5 (28%) пацієнтів. У 12 (67%) пацієнтів визначалося помірне ущільнення, а у 1 (5%) пацієнта виражену індурацію. На 12 місяць ознаки нормальної консистенції рубця спостерігали у 9 (50%) пацієнтів. У 8 (45%) пацієнтів – помірне ущільнення, а у 1 (5%) пацієнта визначалася виражена індурація.

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П3 – колір рубця.

При огляді на 3 місяць ознаки здорової шкіри відмічали у 6 (33%) пацієнтів. У 8 (45%) пацієнтів визначалася помірна, а у 4 (22%) – виражена еритема. На момент огляду в 6 місяць ознаки здорової шкіри спостерігали у 12 (67%) пацієнтів. У 4 (22%) пацієнтів визначалася помірна еритема, а у 2 (11%) пацієнтів зафіксовано виражену еритему.

В 9 місяць групи ознаки здорової шкіри відмічені у 14 (78%) пацієнтів, у 3 (17%) пацієнтів помірну, а у 1 (5%) – виражену еритему. На 12 місяць ознаки здорової шкіри визначалася у 15 (84%) пацієнтів, у 2 (11%) пацієнтів помірну еритему, а у 1 (5%) пацієнтів виражену еритему.

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П4 – чутливість рубця.

В 3 місяць ознаки напруженості рубця спостерігали у 14 (78%) пацієнтів, у 4 (22%) пацієнтів відзначався свербіж. Печія та біль не зафіксовані.

На момент 6 місяців профілактики ознаки напруженості рубця спостерігалися без змін, у 14 (78%) пацієнтів, у 2 (11%) пацієнтів відзначався свербіж. Печія та біль серед скарг не встановлені.

При огляді в 9 місяць ознаки напруженості рубця відмічені у 12 (67%) пацієнтів, а 1 (5%) пацієнт відзначав свербіж. Печію та біль не спостерігали. На 12 місяць ознаки напруженості рубця визначалися у 8 (45%) пацієнтів, у 1 (5%) пацієнт скаржився свербіж. Печія та біль не зафіксовані.

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П5 – площа рубця.

Впродовж 3-ох місяців профілактики ознака першого ступеню складала 14 (78%) пацієнтів. У 2 (11%) пацієнтів не перевищувала $11,9 \text{ мм}^2$, а у 2 (11%) пацієнтів відмічали велику площу.

На 6-ий місяць профілактики ознака першого ступеню виявлена у 16 (89%) пацієнтів. У 2 (11%) пацієнтів була середня площа. Рубцевозмінених тканин великої площі нами зафіксовано не було.

При огляді на 9-ий місяць ознака малої площі складала 16 (89%) пацієнтів. У 2 (11%) пацієнтів відмічена середня площа. На 12-ий місяць ознака першого ступеню складала 16 (89%) пацієнтів. У 2 (11%) пацієнтів визначали середню площу. Площі більше за 12 мм^2 не визначалося.

У табл. 3.6 наведені дані щодо динаміки клінічних змін у пацієнтів 1 групи на різних етапах профілактики.

Наводимо клінічний приклад. У відділення щелепно-лицевої хірургії звернувся пацієнт Т., 32 роки, історія хвороби №12239 з діагнозом: ангулярний перелом нижньої щелепи праворуч зі зміщенням. Після збору анамнезу та обстеження було прийнято рішення про проведення остеосинтезу титановими мініпластинами із зовнішнім доступом.

Із анамнезу життя, було проведено два оперативних втручання на передньобічній поверхні живота та передній поверхні плеча, в обох випадках утворився келоїдний рубець.

**Динаміки клінічних змін у пацієнтів 1 групи на різних етапах
профілактики**

Огляд Ознака	3 місяць	6 місяць	9 місяць	12 місяць
П1	Н – 0%	Н – 2 (11%)	Н – 5 (28%)	Н – 9 (50%)
	Г _Г – 6 (33%)	Г _Г – 10 (56%)	Г _Г – 9 (50%)	Г _Г – 6 (34%)
	Г _У – 8 (45%)	Г _У – 4 (22%)	Г _У – 3 (17%)	Г _У – 2 (11%)
	К – 4 (22%)	К – 2 (11%)	К – 1 (5%)	К – 1 (5%)
П2	Н – 0%	Н – 2 (11%)	Н – 5 (28%)	Н – 9 (50%)
	У – 14 (78%)	У – 14 (78%)	У – 12 (67%)	У – 8 (45%)
	І – 4 (22%)	І – 2 (11%)	І – 1 (5%)	І – 1 (5%)
П3	Н – 6 (33%)	Н – 12 (67%)	Н – 14 (78%)	Н – 15 (84%)
	Е _П – 8 (45%)	Е _П – 4 (22%)	Е _П – 3 (17%)	Е _П – 2 (11%)
	Е _В – 4 (22%)	Е _В – 2 (11%)	Е _В – 1 (5%)	Е _В – 1 (5%)
П4	Нж – 14 (78%)	Нж – 14 (78%)	Нж – 12 (67%)	Нж – 8 (45%)
	С – 4 (22%)	С – 2 (11%)	С – 1 (5%)	С – 1 (5%)
	П – 0%	П – 0%	П – 0%	П – 0%
	Б – 0%	Б – 0%	Б – 0%	Б – 0%
П5	1 – 14 (78%)	1 – 16 (89%)	1 – 16 (89%)	1 – 16 (89%)
	2 – 2 (11%)	2 – 2 (11%)	2 – 2 (11%)	2 – 2 (11%)
	3 – 2 (11%)	3 – 0%	3 – 0%	3 – 0%
p>	p>0,0003	p>0,0017	p>0,0001	p>0,0004

Проведене клініко-генетичне обстеження показало, що розподіл частот генотипу поліморфізму g28197A>G гену еластину відповідав теоретично очікуваному згідно із законом Харді-Вайнберга, що свідчить про наявність вираженого поліморфізму гену еластину та достовірним критерієм

схильності до утворення післяопераційних патологічних рубців з явним ступенем келоїдизації. На основі отриманих даних було прийнято рішення про проведення профілактики надмірного утворення рубцевозмінених тканин.

Враховуючи схильність до утворення патологічних рубців під час ушивання рани ретельно були зпівставлені один до одного всі підлеглі шари з повним дотриманням атравматичної техніки. Після зняття швів на 8 день після операції, враховуючи отримані дані щодо схильності до утворення патологічних рубців, було проведено профілактику надмірного утворення рубцевозмінених тканин за нашою методикою.

Після першого етапу профілактики утворення рубця спостерігалися ознаки атрофічного рубця червоного кольору з легким синюшним відтінком дещо щільної консистенції, малорухомого в центральній частині рубця, звуження спостерігалось деяка пігментація шкіри навколо рубцевозмінених тканин (рис. 3.4).



Рис. 3.4 Пацієнт Т., 32 р., історія хвороби №12239. Ds: ангулярний перелом нижньої щелепи праворуч зі зміщенням. Стан рубця після першого етапу профілактики.

На 6 місяць профілактики пігментація зникає рубець помірно ущільнений, по краях майже еластичний, фон рубця втрачає синюшний відтінок з набуттям рожевого відтінку, кількість видимих судин зменшується, по краях спостерігається рубець на рівні навколишніх тканин, в центрі має місце невеликі вузлові розростання патологічної рубцевозміненої тканини рис 3.5.



Рис 3.5 Пацієнт Т., 32 роки, історія хвороби №12239. Ds: ангулярний перелом нижньої щелепи праворуч зі зміщенням. Стан рубця через 6 місяців.

Після 12 місяців спостерігався рубець блідо-рожевого кольору з коричневими кольорами з різними відтінками, в деяких ділянках, особливо периферія, має білісоваті відтінки. Консистенція м'яка по всій довжині з рівною блискучою поверхнею на рівні оточуючих здорових тканин рис. 3.6.

Пацієнтка К., 30 років звернулася у відділення щелепно-лицевої хірургії зі скаргами на рубець розташований на передньобічній поверхні шиї праворуч, які наносили їй дискомфорт, періодично виникав свербіж та деякі больові відчуття. Після детального огляду поставлено діагноз:

гіпертрофічний рубець передньобічної поверхні шиї праворуч з ознаками келоїдизації.



Рис.3.6 Пацієнт Т., 32 роки, історія хвороби №12239. Стан рубця через 12 місяців спостереження.

Після збору анамнезу було виявлено, що після проведених раніше оперативних втручань на передній поверхні живота та лівого передпліччя, в обох випадках утворився гіпертрофічний рубець. Проведене клініко-генетичне обстеження показало, що розподіл частот генотипу поліморфізму g28197A>G гену еластину відповідав теоретично очікуваному згідно рівноваги Харді-Вайнберга, що свідчить про наявність вираженого поліморфізму g28197A>G гену еластину та достовірним критерієм схильності до утворення післяопераційних патологічних рубців з явним ступенем келоїдизації (рис. 3.7).

Було прийнято рішення про проведення трьох етапів профілактики по вище описаній методиці. На 3 місяць спостереження після 1 етапу профілактичних заходів спостерігався рожевуватий рубець з червоним відтінком.



Рис. 3.7 Пацієнтка К., 30 р., історія хвороби №673, Ds: гіпертрофічний рубець на передньобічній поверхні шиї праворуч. Стан на момент огляду.

З точки зору консистенції, спостерігається пом'якшення особливо з проксимального краю рубця, мав опуклу форму, але з меншою кривизною опуклості. В центральній частині рубця залишалися ознаки гіпертрофії (рис. 3.8).

Наступне спостереження проводилося після 2 етапу профілактики. Забарвлення рубця набувало відтінку здорової шкіри, мав блідо-рожевий колір із помітним пом'якшенням рубцевозмінених тканин. Поверхня рубця визначалася гладкою та блискучою з положенням дещо нижчим рівня шкіри, тобто мали ознаки тонкого атрофічного рубця рис 3.9.

Після проведення 3 етапу профілактики було прийнято рішення про механічну дерматоабразію рубцевозмінених тканин, що в поєднанні з усіма етапами профілактики дало оптимальний косметичний ефект.

Через рік спостереження рубець мав білісуватий колір, м'яку консистенцію на всьому протязі та знаходився на рівні шкіри, тобто мав всі ознаки нормотрофічного рубця.



Рис. 3.8 Пацієнтка К., 30 років, історія хвороби №673. Стан рубця після 1 етапу профілактики.



Рис 3.9 Пацієнтка К., 30 років, історія хвороби №673. Стан рубцевозмінених тканин після 2 етапу профілактики.

Стан через 12 місяць зображено на рис. 3.10.



Рис. 3.10 Пацієнтка К., 31 рік, історія хвороби №673. Стан рубця через 12 місяців спостереження.

3.3 Динаміка клінічних змін у пацієнтів, що не схильні до утворення патологічних рубців

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П1 – тип рубця. На 3 місяць ознаки утворення нормотрофічного рубця була у 9 (45%) пацієнтів, у 9 (45%) пацієнтів гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 2 (10%) пацієнтів гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки келоїдизації не були зафіксовані. На момент огляду в 6 місяців ознаки утворення нормотрофічного рубця спостерігали у 11 (55%) пацієнтів, у 8 (40%) пацієнтів гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 1 (5%) пацієнтів гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки келоїдизації не було.

На 9 місяць профілактики ознаки утворення нормотрофічного рубця відмічали у 14 (70%) пацієнтів, у 5 (25%) пацієнтів гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 1 (5%) пацієнтів гіпертрофічний рубець з вузликами. При огляді в 12 місяців ознаки утворення нормотрофічного рубця визначали у 17 (85%) пацієнтів, у 2 (10%) пацієнтів гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 1 (5%) пацієнтів гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки келоїдизації не відмічені.

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П2 – консистенція рубця. На момент огляду в 3 місяць профілактики у 9 (45%) пацієнтів спостерігали ознаки нормальної консистенції, у 11 (55%) пацієнтів помірне ущільнення. Ознаки вираженої індурації рубця не зафіксовані. В 6 місяців у 11 (55%) пацієнтів відмічені ознаки нормальної консистенції, у 9 (45%) пацієнтів помірне ущільнення. Ознаки вираженої індурації рубця не було. При огляді в 9 місяців у 13 (65%) пацієнтів були ознаки нормальної консистенції, у 7 (35%) пацієнтів помірне ущільнення. На 12 місяць у 17 (85%) пацієнтів спостерігали ознаки нормальної консистенції, у 3 (15%) пацієнтів помірне ущільнення.

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П3 – колір рубця. В 3 місяці ознаки здорової шкіри відмічено у 9 (45%) пацієнтів, у 9 (45%) пацієнтів помірна еритема, а у 2 (10%) пацієнтів виражену еритему. На 6 місяць профілактики ознаки здорової шкіри спостерігали у 11 (55%) пацієнтів, у 8 (40%) пацієнтів помірну еритему, а у 1 (5%) пацієнтів виражену еритему. При огляді в 9 місяць ознаки здорової шкіри були у 13 (65%) пацієнтів, у 7 (35%) пацієнтів помірна еритема. Виражена еритема не зафіксована. Після 12 місяців нагляду ознаки здорової шкіри визначали у 17 (85%) пацієнтів, а у 3 (15%) пацієнтів помірну еритему.

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П4 – чутливість рубця. На 3 місяць профілактики ознаки напруженості рубця спостерігали у 11 (55%) пацієнтів. Свербіж, печія та біль не відмічені. При огляді в 6 місяць ознаки напруженості рубця були у 9 (45%) пацієнтів.

Свербіж, печія та біль без змін. На момент 9 місяць профілактики ознаки напруженості рубця відмічені у 7 (35%) пацієнтів. Свербіж, печія та біль не спостерігали. Після 12 місяць нагляду ознаки напруженості рубця були у 3 (15%) пацієнтів. Свербіж, печія та біль не зафіксовані.

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П5 – площа рубця. На 3 місяць ознака малої площі складала 13 (65%) пацієнтів, у 4 (20%) пацієнтів середню площу, а у 3 (15%) пацієнтів велику площу. На 6 місяць ознака малої площі була 16 (80%) пацієнтів, у 3 (15%) пацієнтів середню площу, а у 1 (5%) пацієнтів площа більша за 12мм². Після 9 місяців профілактики ознаки малої площі відмічено у 19 (95%) пацієнтів, у 1 (5%) пацієнтів середню площу. Протягом 12 місяців ознаки малої площі спостерігали у 19 (95%) пацієнтів, у 1 (5%) пацієнтів середню площу. Велику площу не зафіксовано. У табл. 3.7 наведені дані щодо динаміки клінічних змін у пацієнтів 2 групи на різних етапах профілактики.

Таблиця 3.7

Динаміки клінічних змін у пацієнтів 2 групи на різних етапах профілактики

Огляд Ознака	3 місяць	6 місяць	9 місяць	12 місяць
П1	Н – 9 (45%)	Н – 11 (55%)	Н – 14 (70%)	Н – 17 (85%)
	Г _Г – 9 (45%)	Г _Г – 8 (40%)	Г _Г – 5 (25%)	Г _Г – 2 (10%)
	Г _У – 2 (10%)	Г _У – 1 (5%)	Г _У – 1 (5%)	Г _У – 1 (5%)
П2	Н – 9 (45%)	Н – 11 (55%)	Н – 13 (65%)	Н – 17 (85%)
	У – 11 (55%)	У – 9 (45%)	У – 7 (35%)	У – 3 (15%)
	І – 0%	І – 0%	І – 0%	І – 0%
П3	Н – 9 (45%)	Н – 11 (55%)	Н – 13 (65%)	Н – 17 (85%)
	Е _П – 9 (45%)	Е _П – 8 (40%)	Е _П – 7 (35%)	Е _П – 3 (15%)
	Е _В – 2 (10%)	Е _В – 1 (5%)	Е _В – 0%	Е _В – 0%

П4	Нж – 11 (55%)	Нж – 9 (45%)	Нж – 7 (35%)	Нж – 3 (15%)
	С – 0%	С – 0%	С – 0%	С – 0%
	П – 0%	П – 0%	П – 0%	П – 0%
	Б – 0%	Б – 0%	Б – 0%	Б – 0%
П5	1 – 13 (65%)	1 – 16 (80%)	1 – 19 (95%)	1 – 19 (95%)
	2 – 4 (20%)	2 – 3 (15%)	2 – 1 (5%)	2 – 1 (5%)
	3 – 3 (15%)	3 – 1 (5%)	3 – 0%	3 – 0%
p>	p>0,0003	p>0,0017	p>0,0001	p>0,0004

Пацієнт Г., 26 років, звернувся у відділення щелепно-лицевої хірургії, історія хвороби №18454 з діагнозом: гіпертрофічний рубець лобно-тім'яно-поличної ділянки (рис. 3.11).



Рис. 3.11 Пацієнт Г., 26 років, історія хвороби №18454, діагноз: гіпертрофічний рубець лобно-тім'яно-потиличної ділянки. Стан рубцевозмінених тканин на момент первинного огляду пацієнта.

Проведено біогенетичне дослідження в результаті якого отримані наступні дані: рівень накопичення дефектних волокон тропоеластину спостерігається нижчий ніж у хворих з виявленим поліморфізмом. Було прийнято рішення про висічення рубця. З метою правильного співставлення країв рани використовувалася атравматична техніка (рис. 3.12).



Рис. 3.12 Пацієнт Г., 26 років, історія хвороби №18454. Стан після ушивання рани.

Профілактичні заходи проводилися за запропонованою методикою.

Через 3 місяці після операції на 1 етапі профілактики спостерігався блідий рубець, дещо ущільнений, але у верхній та нижній третині еластичний, в середній третині опуклий та височіє над поверхнею шкіри, в нижній третині на рівні та в ділянці верхньої третини дещо втягнутий рис.3.13.

При дослідженні клінічних змін на 6 місяць перед 2 етапом суттєвих змін не відбулося, лише в нижній третині відмічено пом'якшення, середня третина на рівні здорових тканин, у верхній третині спостерігається деяке

розростання рубцевозмінених тканин, але без зміни кольору та суб'єктивних скарг (рис. 3.14).



Рис. 3.13 Пацієнт Г., 26 років, історія хвороби №18454. Фото через 3 місяці після операції.



Рис. 3.14 Пацієнт Г., 26 років, історія хвороби №18454. Через 6 місяців

На 9 місяць профілактики після операції після 2 етапу профілактики нами спостерігалися суттєві зміни, а саме блідо-рожевий фон, дещо неоднорідний в центрі, по краях рубця плавно переходить в здорову шкіру. За консистенцією м'яко-еластичний, дещо ущільнений у верхній третині. Поверхня гладка, блискуча на рівні оточуючих тканин рис 3.15.



Рис. 3.15 Пацієнт Г., 26 років, історія хвороби №18454. Фото через 9 місяців після операції.

Найкращі результати були досягнуті на 11-12 місяць після операції. Фон рубця блідо-коричневий, дещо неоднорідний, консистенція м'яка на всьому протязі рубця, досить тонкий з ознаками атрофії, без чітких відмежовувань від оточуючої здорової шкіри рис. 3.16.

У відділення щелепно-лицевої хірургії звернувся хворий Д., 32 роки, історія хвороби №12182 з діагнозом: бронхіогенна кіста шиї ліворуч. Після проведеного обстеження пацієнта був прооперований в плановому порядку за загально прийнятою методикою з використанням атравматичної техніки.

Проведене генетичне дослідження крові пацієнта виявило параметри, що характеризують про не схильність до утворення патологічних рубців.



Рис. 3.16 Пацієнт Г., 26 років, історія хвороби №18454. Фото через 12 місяців після операції.

На 8 день, враховуючи стан післяопераційної рани, було знято шви з плануванням майбутньої профілактики рубця рис. 3.17.



Рис. 3.17 Пацієнт Д., 32 років, історія хвороби №12182. Рана на 8 день.

На 3 міс профілактики спостерігався рубець рожевого кольору з невеличким фіолетовим відтінком у його нижній третині, щільнуватої консистенції. У верхній і середній третина м'якої консистенції. Ознаки гіпертрофічного рубця не виявлено, навіть в середній третині мав ознаки атрофічного рубця рис 3.18.



Рис. 3.18 Пацієнт Д., 32 років, історія хвороби №12182. Стан рани на 3 місяць.

Наприкінці 6 місяця після 2 етапу профілактики спостерігався нормотрофічний рубець блідо-рожевого кольору з легким коричневим відтінком по його периферії. За щільністю – м'який на всьому протязі, поверхня рубця пласка на рівні оточуючої здорової шкіри.рис 3.19.

На 12 місяць після трьох етапів профілактики спостерігалася стійка ремісія утворення нормотрофічного рубця. Колір рубця блідо-рожевий з легким коричневим відтінком по його периферії. За консистенцією – м'який на всьому протязі, поверхня рубця на рівні оточуючої здорової шкіри (рис 3.20).



Рис. 3.19 Пацієнт Д., 32 років, історія хвороби №12182. Стан рубця після 2 етапу профілактики.



Рис. 3.20 Пацієнт Д., 32 років, історія хвороби №12182. Стан рубця через 12 місяців спостереження.

3.4 Динаміка клінічних змін у пацієнтів, що отримували традиційну методику профілактики, без виявлення поліморфізму гену еластину

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П1 – тип рубця.

На 3 місяць профілактики ознаки утворення нормотрофічного рубця були у 1 (5%) пацієнтів, у 2 (9%) пацієнтів гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 10 (45%) пацієнтів гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки келоїдизації у 6 (27%) пацієнтів, а виражений келоїд у 3 (14%) пацієнтів. В 6 місяців ознаки утворення нормотрофічного та гіпертрофічного гомогенного рубця не було. Гіпертрофічний рубець з вузликами визначався у 9 (40%) пацієнтів. Ознаки келоїдизації у 8 (37%) пацієнтів, а виражений келоїд у 5 (23%) пацієнтів.

Після 9 місяців профілактики ознаки утворення нормотрофічного та гіпертрофічного гомогенного рубця не спостерігали. Гіпертрофічний рубець з вузликами у 7 (33%) пацієнтів. Ознаки келоїдизації у 9 (40%) пацієнтів, а виражений келоїд у 6 (27%) пацієнтів. Через 12 місяців ознаки утворення нормотрофічного рубця були у 1 (5%) пацієнта, у 4 (18%) пацієнтів гіпертрофічний гомогенний рубець, у 5 (22%) пацієнтів гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки келоїдизації у 3 (15%) пацієнтів, а виражений келоїд у 9 (40%) пацієнтів.

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П2 – консистенція рубця.

Через 3 місяці профілактики ознаки нормальної консистенції рубця спостерігали у 1 (5%) пацієнтів, у 12 (55%) пацієнтів помірне ущільнення, а у 9 (40%) пацієнтів виражену індурацію. На 6 місяць профілактики ознаки нормальної консистенції рубця не було. У 9 (40%) пацієнтів відмічали помірне ущільнення, а у 13 (60%) пацієнтів виражену індурацію.

Після 9 місяця профілактики ознаки нормальної консистенції рубця не визначалися. У 5 (23%) пацієнтів було помірне ущільнення, а у 17 (77%) пацієнтів виражена індурація. Через 12 місяців ознаки нормальної консистенції рубця спостерігали у 1 (5%) пацієнтів, у 9 (40%) пацієнтів помірне ущільнення, а у 12 (55%) пацієнтів виражену індурацію.

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником ПЗ – колір рубця. На 3 місяць профілактики ознаки здорової шкіри були у 3 (15%) пацієнтів, у 10 (45%) пацієнтів помірна еритема, а у 9 (40%) пацієнтів виражена еритема. В 6 місяць ознаки здорової шкіри не спостерігали. У 9 (40%) пацієнтів була помірна еритема, а у 13 (60%) – виражена еритема.

Протягом 9 місяць профілактики ознаки здорової шкіри не зафіксовані. У 5 (23%) пацієнтів помірна еритема, а у 17 (77%) пацієнтів виражена еритема. Після 12 місяців нагляду ознаки здорової шкіри спостерігали у 1 (5%) хворого, у 9 (40%) – помірну, а у 12 (55%) – виражену еритему.

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П4 – чутливість рубця. В 3 місяць ознаки напруженості рубця були у 10 (45%) пацієнтів, у 7 (33%) пацієнтів свербіж, печія у 3 (23%) пацієнтів, а у 2 (9%) пацієнтів біль. Після 6 місяць профілактики ознаки напруженості рубця спостерігали у 9 (40%) пацієнтів, у 8 (37%) пацієнтів свербіж, печія у 3 (14%) пацієнтів, а у 2 (9%) пацієнтів біль.

На 9 місяць профілактики ознаки напруженості рубця відмічені у 8 (37%) пацієнтів, у 9 (40%) пацієнтів свербіж, печія у 3 (14%) пацієнтів, а у 2 (9%) пацієнтів біль. Через 12 місяців ознаки напруженості рубця визначалися у 10 (45%) пацієнтів, у 7 (33%) пацієнтів свербіж, печія у 3 (13%) пацієнтів, а у 2 (9%) пацієнтів біль.

Зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П5 – площа рубця. На 3 місяць профілактики ознаки малої площі складав 18 (82%) пацієнтів, у 4 (18%) пацієнтів середню площу. В 6 місяць ознаки малої площі становила 20 (91%) пацієнтів, у 2 (9%) пацієнтів середню площу.

Протягом 9 місяців профілактики ознаки малої площі була у 20 (91%) пацієнтів, у 2 (9%) – середня. Після 12 місяців спостереження площа рубця без змін (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Динаміка клінічних змін у пацієнтів 3 групи на різних етапах профілактики

Огляд Ознака	3 місяць	6 місяць	9 місяць	12 місяць
П1	Н – 1 (5%)	Н – 0%	Н – 0%	Н – 1 (5%)
	Г _Г – 2 (9%)	Г _Г – 0%	Г _Г – 0%	Г _Г – 4 (18%)
	Г _У – 10 (45%)	Г _У – 9 (40%)	Г _У – 7 (33%)	Г _У – 5 (22%)
	К _З – 6 (27%)	К _З – 8 (37%)	К _З – 9 (40%)	К _З – 3 (15%)
	К _В – 3 (14%)	К _В – 5 (23%)	К _В – 6 (27%)	К _В – 9 (40%)
П2	Н – 1 (5%)	Н – 0%	Н – 0%	Н – 1 (5%)
	У – 12 (55%)	У – 9 (40%)	У – 5 (23%)	У – 9 (40%)
	І – 9 (40%)	І – 13 (60%)	І – 17 (77%)	І – 12 (55%)
П3	Н – 3 (15%)	Н – 0%	Н – 0%	Н – 1 (5%)
	Е _П – 10 (45%)	Е _П – 9 (40%)	Е _П – 5 (23%)	Е _П – 9 (40%)
	Е _В – 9 (40%)	Е _В – 13 (60%)	Е _В – 17 (77%)	Е _В – 12 (55%)
П4	Нж – 10 (45%)	Нж – 9 (40%)	Нж – 8 (37%)	Нж – 10 (45%)
	С – 7 (33%)	С – 8 (37%)	С – 9 (40%)	С – 7 (33%)
	П – 3 (13%)	П – 3 (14%)	П – 3 (14%)	П – 3 (13%)
	Б – 2 (9%)	Б – 2 (9%)	Б – 2 (9%)	Б – 2 (9%)
П5	1 – 18 (82%)	1 – 20 (91%)	1 – 20 (91%)	1 – 20 (91%)
	2 – 4 (18%)	2 – 2 (9%)	2 – 2 (9%)	2 – 2 (9%)
	3 – 0%	3 – 0%	3 – 0%	3 – 0%
p>	p>0,0003	p>0,0017	p>0,0001	p>0,0004

Таким чином, аналіз клінічних параметрів післяопераційних рубців показав, що всі показники зменшувалися до кінця профілактики кремом «Дермофібразе» та препаратом «Ліпін».

У пацієнтів схильних до утворення патологічних рубців проводилося профілактика за нашою методикою, що показало статистично значимий показник розвитку нормотрофічних рубців у 11 (53%) хворих, а у пацієнтів не схильних до їх утворення – 17 (83%) хворих.

У пацієнтів, яким проводилося традиційну профілактику визначався неухильний розвиток патологічних рубців 20 (91%) хворих.

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РУБЦЕВОЗМІНЕНОЇ ШКІРИ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

Вивчення зрізів шкіри людини, отриманої під час місцево-пластичних операцій, забарвлених гематоксилін-еозином встановило, що вона побудована з епідермісу, дерми та підшкірної жирової клітковини.

В епідермісі визначаються чотири виражених шари: базальний, остистий, зернистий та роговий. Базальний шар утворений розміщеними на базальній мембрані епітеліальними клітинами – базальними кератиноцитами, які мають циліндричну або овальну форму, базофільну цитоплазму і кругле ядро. Цитоплазма містить значну кількість тонофібрил і кератинових філаментів. Окрім кератиноцитів в базальному шарі епідерміса виявляються меланоцити, клітини Лангерганса і Меркеля.

Меланоцити - клітини з відростками, які розгалужуються у напрямку поверхневих шарів епідермісу. Співвідношення кількості кератиноцитів і меланоцитів у базальному шарі епідермісу становить 10:1. Клітини Лангерганса є різновидом макрофагів, у цитоплазмі містять значну кількість лізосом, а також фагоцитовані гранули меланіну. Клітини Меркеля разом з прилеглими до них видозміненими дендритами чутливих нейронів забезпечують тактильну чутливість. В усіх шарах шкіри визначаються клітини лейкоцитарного ряду, які приймають участь у формуванні місцевого захисного бар'єру і забезпечують імунні реакції.

Проведене імуногістохімічне дослідження шкіри встановило, що в базальних шарах епідермісу локалізуються клітини, які на своїй поверхні експресують маркер CD 3 та CD 68. Визначені клітини є інтраепітеліальними лімфоцитами і макрофагами. В дермі позитивна реакція виявлена до маркерів CD 20 та CD 68.

4.1 Гістологічна та імуногістохімічна характеристика гіпертрофічних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику

Гістологічне вивчення структурної організації гіпертрофічних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину встановило, що в епідермісі визначаються ділянки згладження епідермальних відростків, а також локуси акантозу. Фігури мітозу визначались не тільки в базальному, а навіть в шипуватому шарі епідермісу (рис. 4.1).

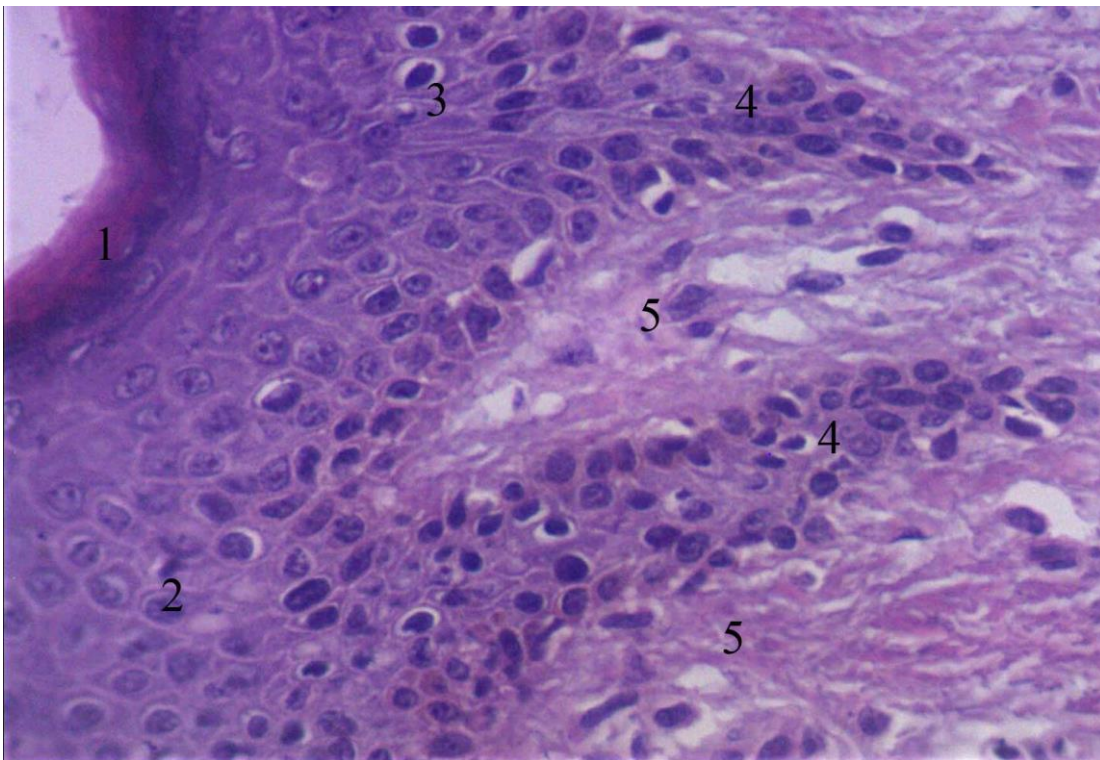


Рис. 4.1 Акантоз епідермісу гіпертрофічного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Об. x 15: Ок. x 100:

- 1 – роговий шар епідермісу;
- 2 – фігура мітозу в шипуватому шарі;
- 3 – вакуольна дистрофія кератиноцитів шипуватого шару;
- 4 – подовжені епітеліальні відростки;
- 5 – субепідермальний шар гіпертрофічного рубця.

На відміну від рубцевозміненої тканини келоїдних рубців, у гіпертрофічних рубцях, разом з деформованими, нами визначені основні придатки шкіри – волосяні фолікули, потові і сальні залози із збереженими загальними принципами структурної організації (рис. 4.2).

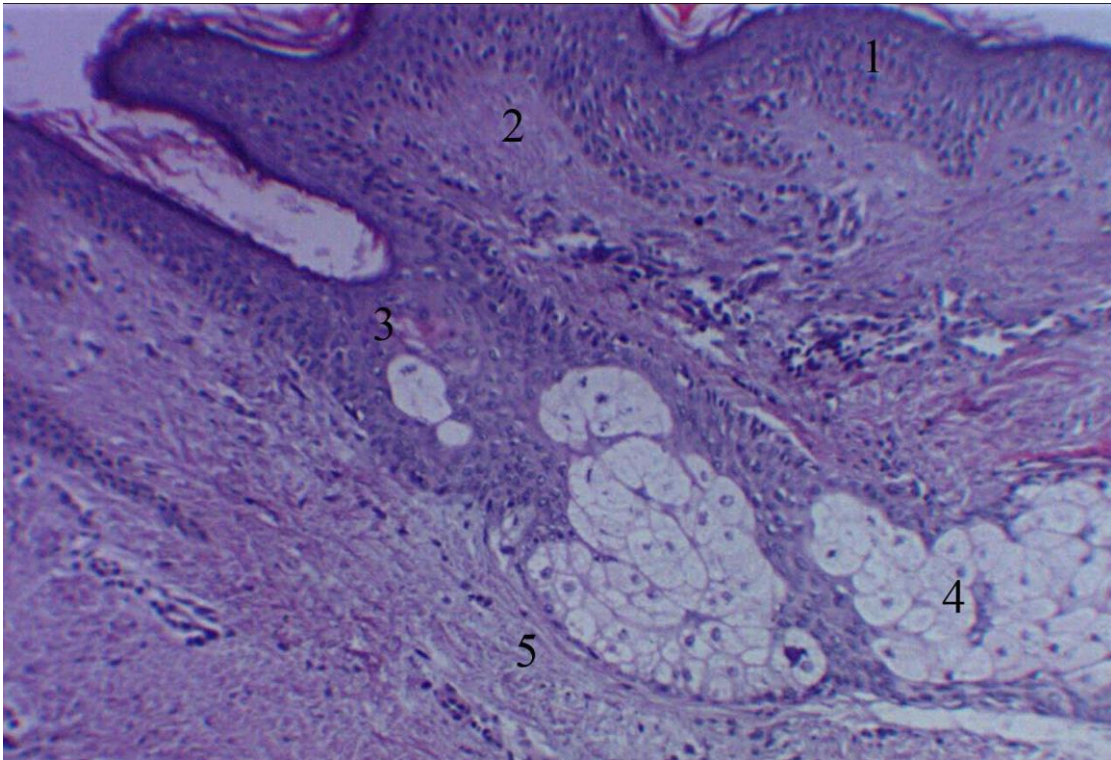


Рис. 4.2 Мікрофотографія сальної залози в складі гіпертрофічного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Забарвлення гематоксилин-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – епідерміс;
- 2 – сосочковий шар дерми;
- 3 – корінь волосся;
- 4 – сальна залоза;
- 5 – сітчастий шар дерми.

В субепідермальній зоні локалізуються тіла фібробластів.

Колагенові волокна тонкі, мають рихлу орієнтацію і знаходяться в міжклітинній речовині, де переважають хондроїтинсульфати. Серед мігрантних клітин переважають лімфоцити.

Також виявляються мастоцити, плазматичні клітини (рис. 4.3).

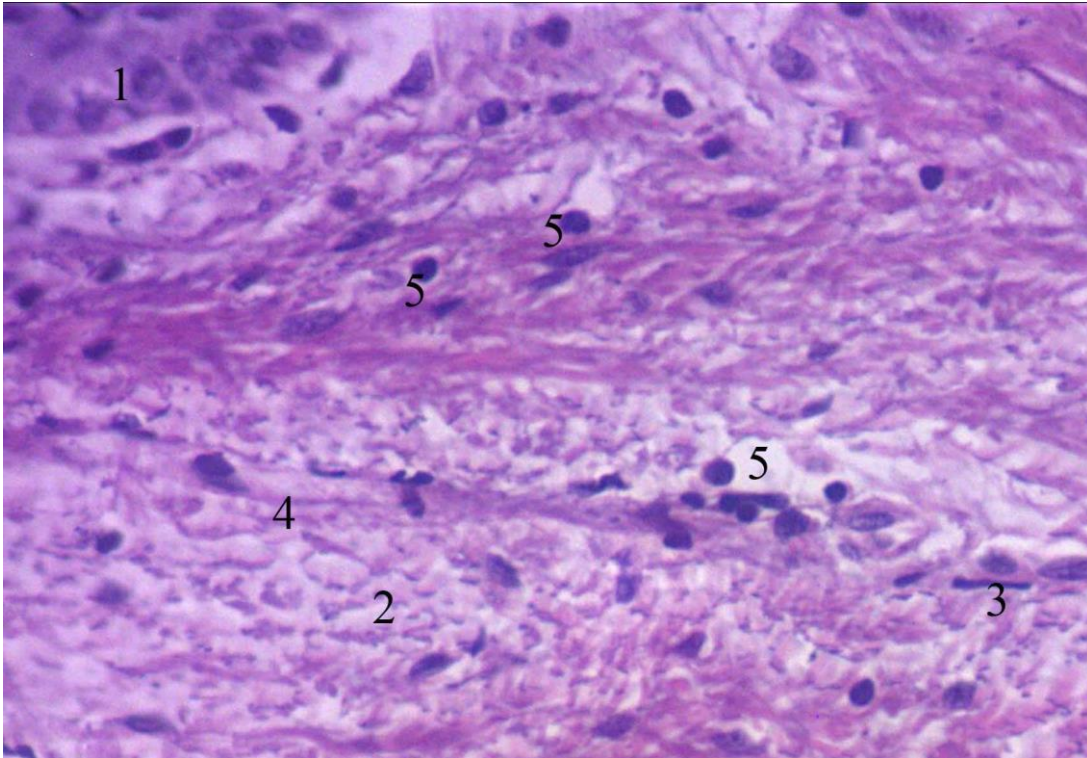


Рис. 4.3 Мікрофотографія поверхньої зони гіпертрофічного рубця. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об. x 15: Ок. x 100:

- 1 – епідерміс;
- 2 – колагенові волокна;
- 3 – фібробласт;
- 4 – гемокапіляр;
- 5 – лімфоцит.

У середніх відділах рубця рубцева тканина складається з горизонтально орієнтованих колагенових волокон, судин, проміжної речовини і клітинних елементів, кількість яких зменшена в порівнянні з верхніми відділами рубця.

У нижніх відділах колагенові волокна зібрані в пучки, орієнтовані в горизонтальному напрямі паралельно до поверхні шкіри, щільність пучків вища, а міжклітинної речовини менше.

Кількість клітин фібробластичного ряду в гіпертрофічних рубцях дещо менша ніж в келоїдному рубці.

Незрілі і гігантські форми фібробластів не виявлялись (рис. 4.4).

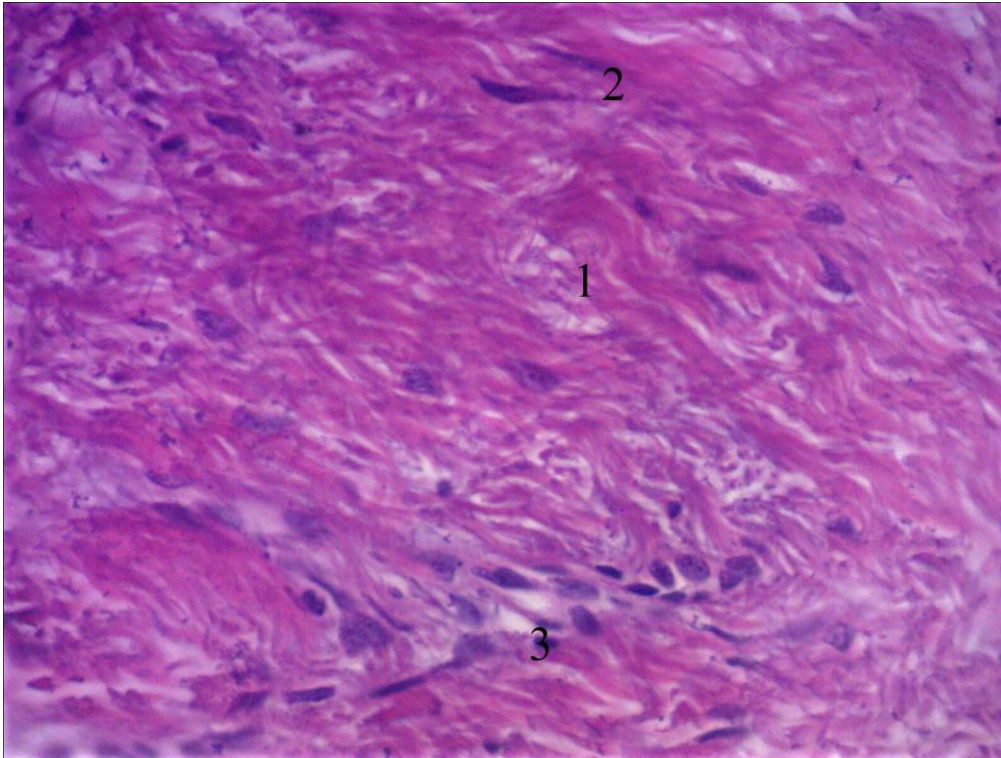


Рис. 4.4 Мікрофотографія колагенових волокон гіпертрофічного рубця. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – колагенові волокна;
- 2 – фібробласт;
- 3 – гемокапіляр.

Гемомікросудини в субепідермальному шарі гіпертрофічного рубця були представлені артеріолами, капілярами та венулами. В оточуючій сполучній тканині визначались інфільтрати, утворені скупченнями лейкоцитів (рис. 4.5).

Імуногістохімічне вивчення гістологічних зрізів гіпертрофічних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину із застосуванням маркерів CD 3, CD 20, CD 68, CD 138, Кі 67 встановило, що в епітелії виявляються клітини, які на своїй поверхні експресують маркер CD 3 та CD 68 і відповідно є інтраепітеліальними Т-лімфоцитами і макрофагами.

В субепідермальних і глибоких шарах гіпертрофічних рубців периваскулярно визначались клітини, які на своїй поверхні експресували

маркер CD 20 та CD 138, що свідчило про переважання в складі клітинних скупчень В-лімфоцитів і плазмоцитів (рис. 4.6).

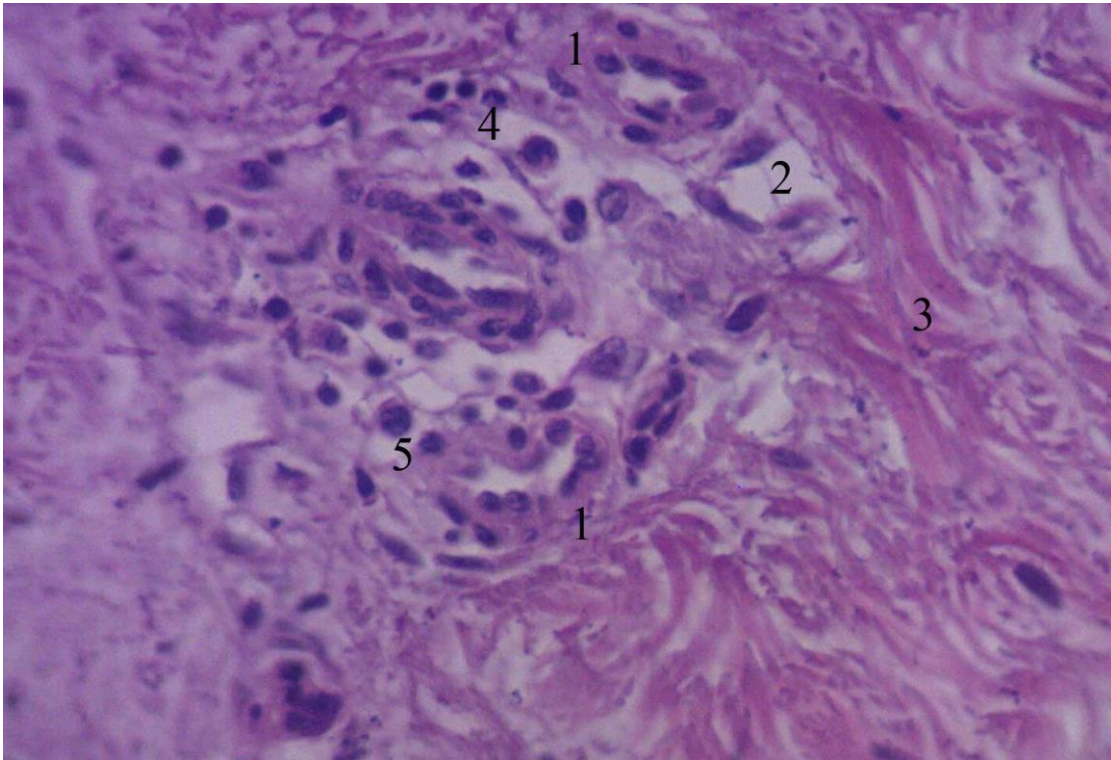


Рис. 4.5 Мікрофотографія периваскулярних інфільтратів в гіпертрофічному рубці у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Забарвлення гематоксилин-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – артеріола;
- 2 – венула;
- 3 – колагенові волокна;
- 4 – лімфоцит;
- 5 – плазмоцит.

Через 3 місяці після операції видалення гіпертрофічних рубців у хворих схильних до утворення патологічних рубців, що отримували запропоновану профілактику, вивчення біоптатів шкіри встановило, що епідерміс був стоншений. Епітеліоцити і їх ядра проявляли поліморфізм – розміри і форма були варіабельні.

Базальна мембрана на межі із сполучною тканиною виявлялась у вигляді тоненької слабобазофільної смужки, яка мала нерівний хід.

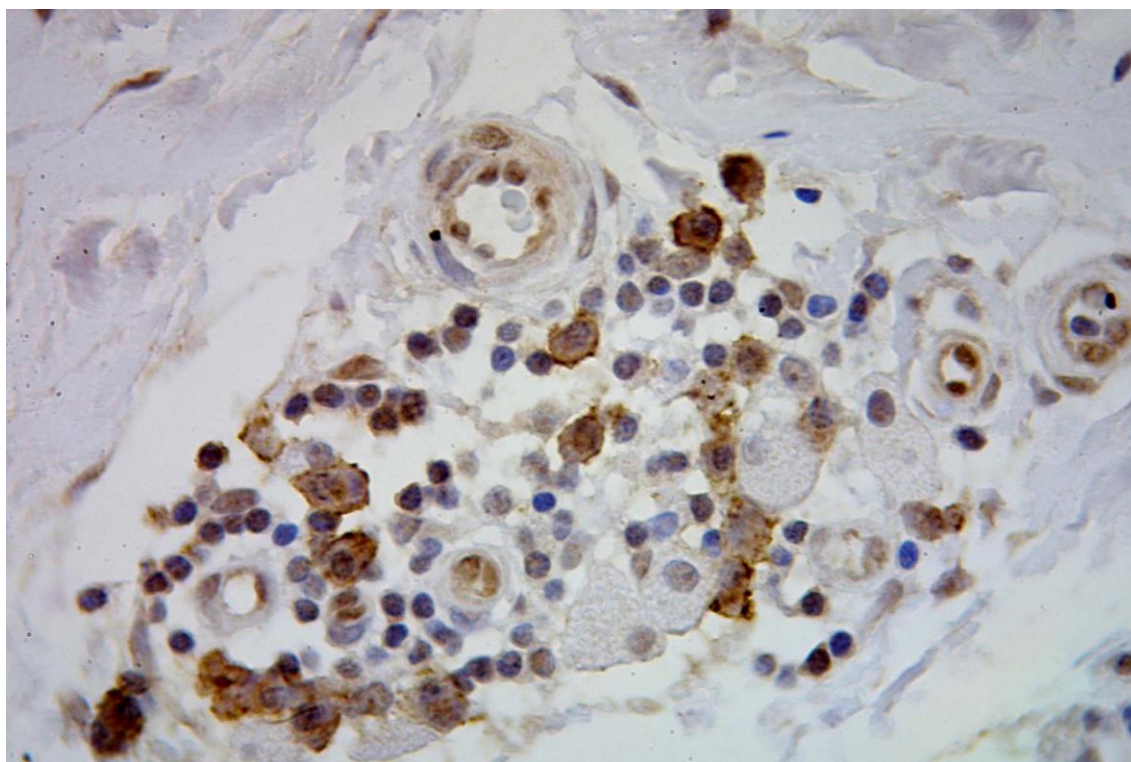


Рис. 4.6 Мікрофотографія клітин периваскулярних інфільтратів, які експресують маркер CD 138 в складі гіпертрофічного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Забарвлення: імуногістохімія. Об. х 15: Ок. х 100.

Під епітеліальним шаром визначалась молода сполучна тканина, що морфологічно підтверджувалось переважанням клітинного компоненту над волокнистим.

Більшість клітин були молоді поліморфні фібробласти, зустрічались також лімфоцити, плазмоцити, макрофаги та мастоцити. Кількість колагенових фібрил була незначною.

Переважає більшість міжклітинної речовини складає аморфний компонент, представлений глікопротеїнами та протеогліканами. В тонкостінних новоутворених судинах форменні елементи крові не виявлялись.

Імуногістохімічне вивчення гістологічних зрізів із застосуванням маркерів Кі 67 підтвердило значну проліферативну активність фібробластів (рис. 4.7).

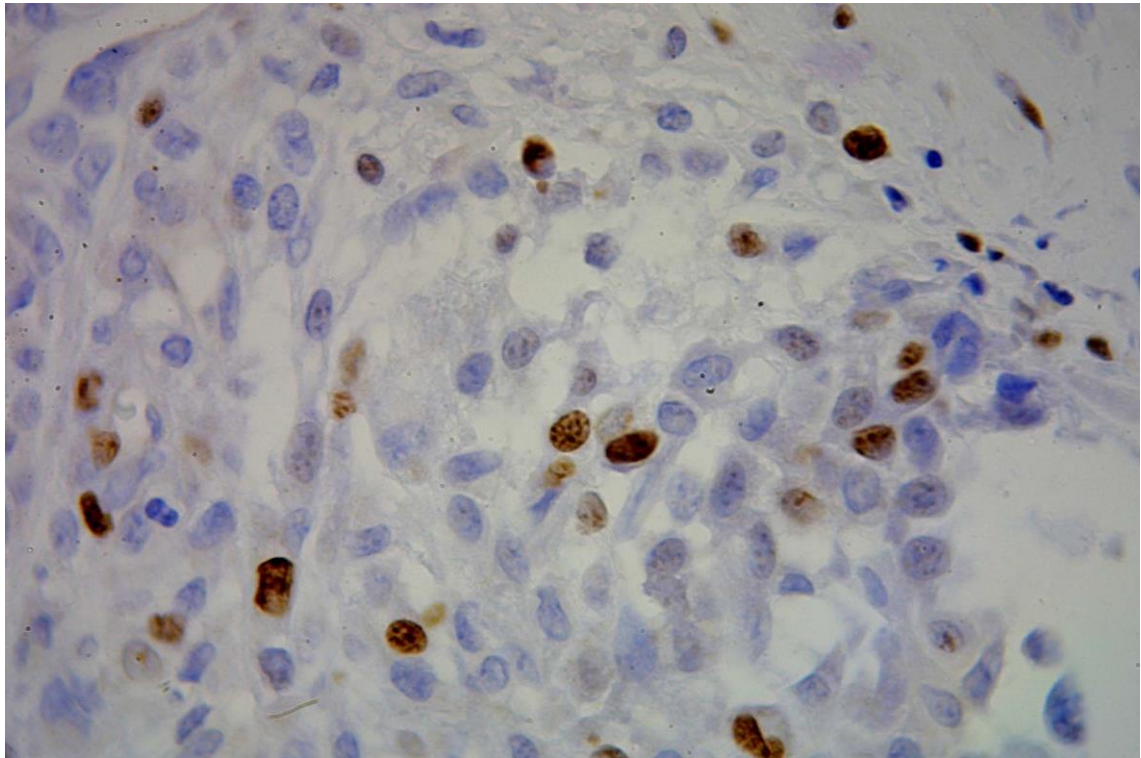


Рис. 4.7 Мікрофотографія фібробластів, які експресують маркер Кі 67 в складі гіпертрофічного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину, який отримував запропоновану профілактику через 3 місяця після операції. Забарвлення: імуногістохімія. Об. x 15: Ок. x 100.

Через 6 місяців після операції видалення гіпертрофічних рубців у хворих схильних до утворення патологічних рубців, що отримували запропоновану профілактику, при вивченні біоптатів встановлено, що епідерміс мав нормальну товщину, базальна мембрана чітко визначалась на межі із дермою. Дерма була представлена щільно упакованими волокнами колагену, орієнтованими паралельно поверхні шкіри. Кількість фібробластів помітно зменшилась, порівняно із попереднім терміном спостереження. Мігрантні клітини, представлені макрофагами і плазмоцитами, виявлялись периваскулярно. Кровонаповнення судин гемомікроциркуляного русла було нерівномірним – локально виявлялось запустіння в артеріолах і стаз в венулах.

Через 9 місяців після операції видалення гіпертрофічних рубців у хворих, схильних до утворення патологічних рубців, що отримували

запропоновану профілактику, структурна організація шкіри на місці ушивання рани відповідала будові сформованого нормотрофічного рубця. Епідерміс складався 15-20 шарів клітин, які формували базальний, шипуватий, зернистий і роговий (рис. 4.8).

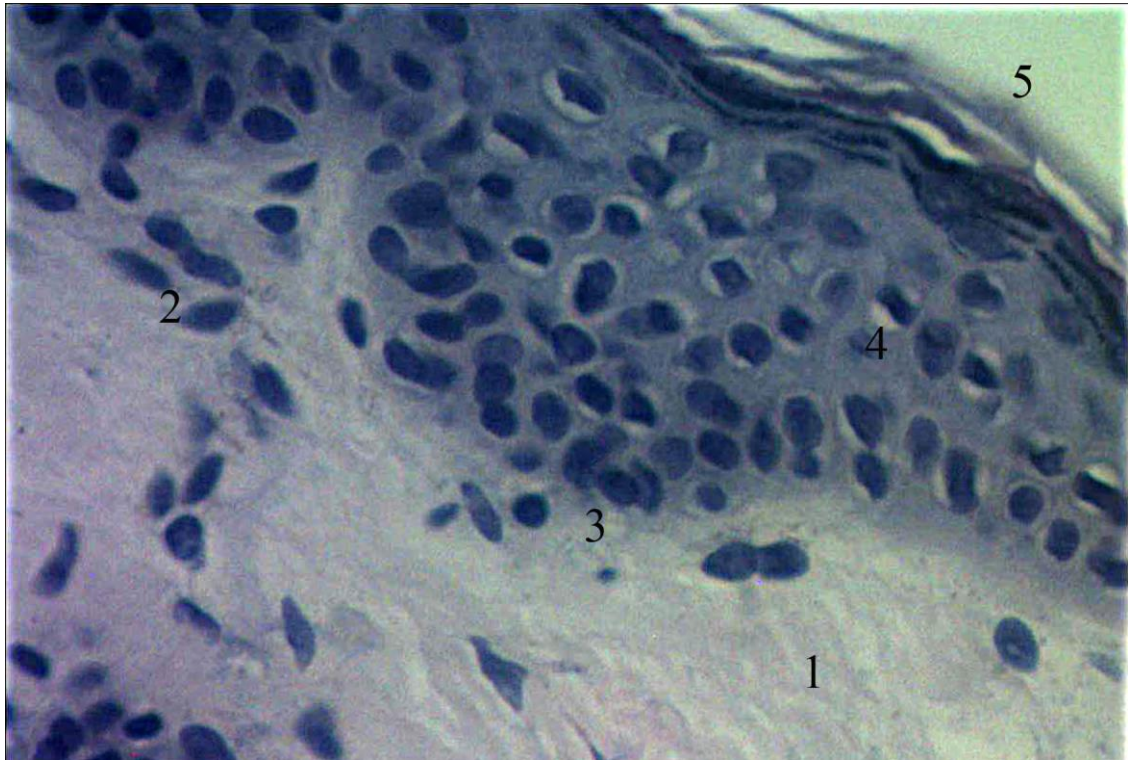


Рис. 4.8 Епідерміс через 9 місяців. Забарвлення гематоксилин-еозин.

Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – волокна колагену;
- 2 – тіла фібробластів;
- 3 – клітини базального шару;
- 4 – вакуолізація цитоплазми клітин шипуватого шару;
- 5 – рогові лусочки.

При імуногістохімічному дослідженні в базальних шарах епідермісу виявлені клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 3 та CD 68. Визначені клітини були інтраепітеліальними лімфоцитами і макрофагами. Субепідермально виявлялась щільна волокниста тканина, в якій переважали колагенові волокна, орієнтовані паралельно поверхні. Тіла фібробластів

витагнутої форми виявлялись між пучками колагену. Також іноді зустрічались лімфоцити, плазмоцити та гемомікросудини (рис. 4.9).

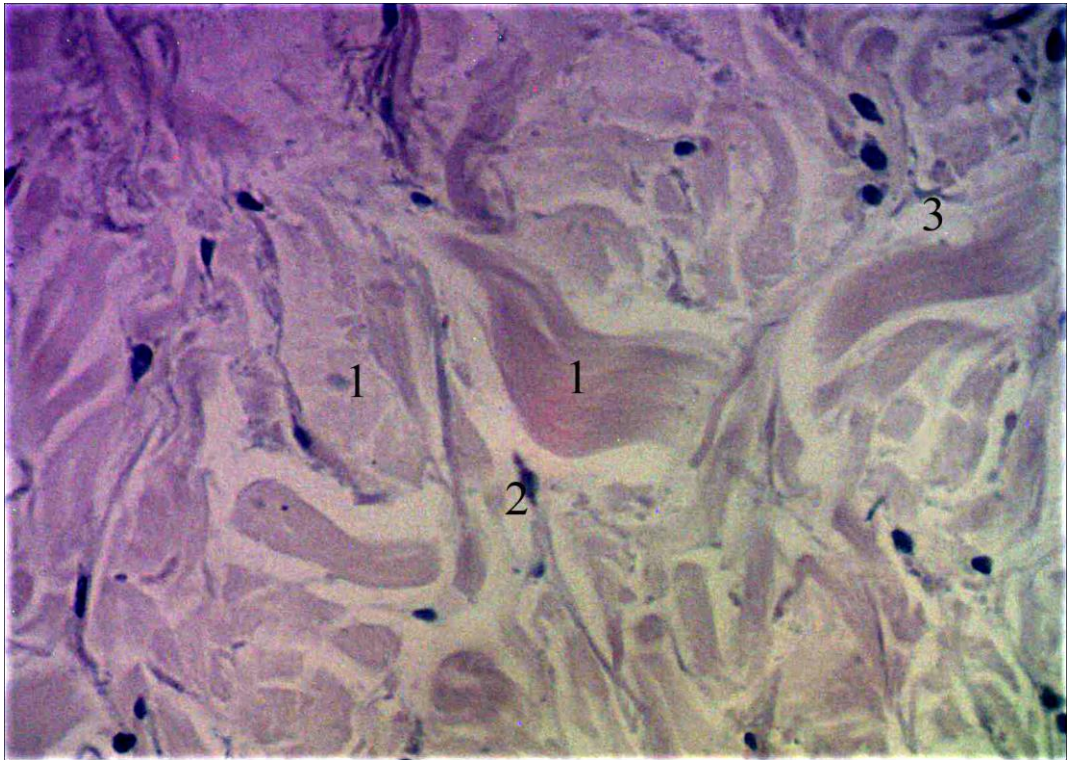


Рис. 4.9 Субепідермальна зона через 9 місяців після операції видалення гіпертрофічних рубців хворого, з виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримував запропоновану профілактику. Зabarвлення. гематоксилин-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – волокна колагену;
- 2 – тіла фібробластів;
- 3 – макрофаги.

При імуногістохімічному дослідженні виявлені CD 20-позитивні клітини локалізувались периваскулярно.

Через 12 місяців після операції видалення гіпертрофічних рубців у хворих схильних до утворення патологічних рубців, що отримували запропоновану профілактику, гістологічна будова шкіри на місці оперативного втручання відповідала структурній організації зрілого нормотрофічного рубця.

4.2 Гістологічна та імуногістохімічна характеристика келоїдних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику

Вивчення структурної організації епідермісу у хворих з поліморфізмом гену еластину встановило його стоншення. Серед клітин визначались нетипові форми для різних шарів епідермісу: клітини базального шару – високо призматичні. У шипуватому шарі виявлялась вакуольна дистрофія і гіпоплазія кератиноцитів, каріопікнотично змінені ядра. Зменшення зернистого шару до 1-2, насиченість гранулами була низькою рис. 4.10.

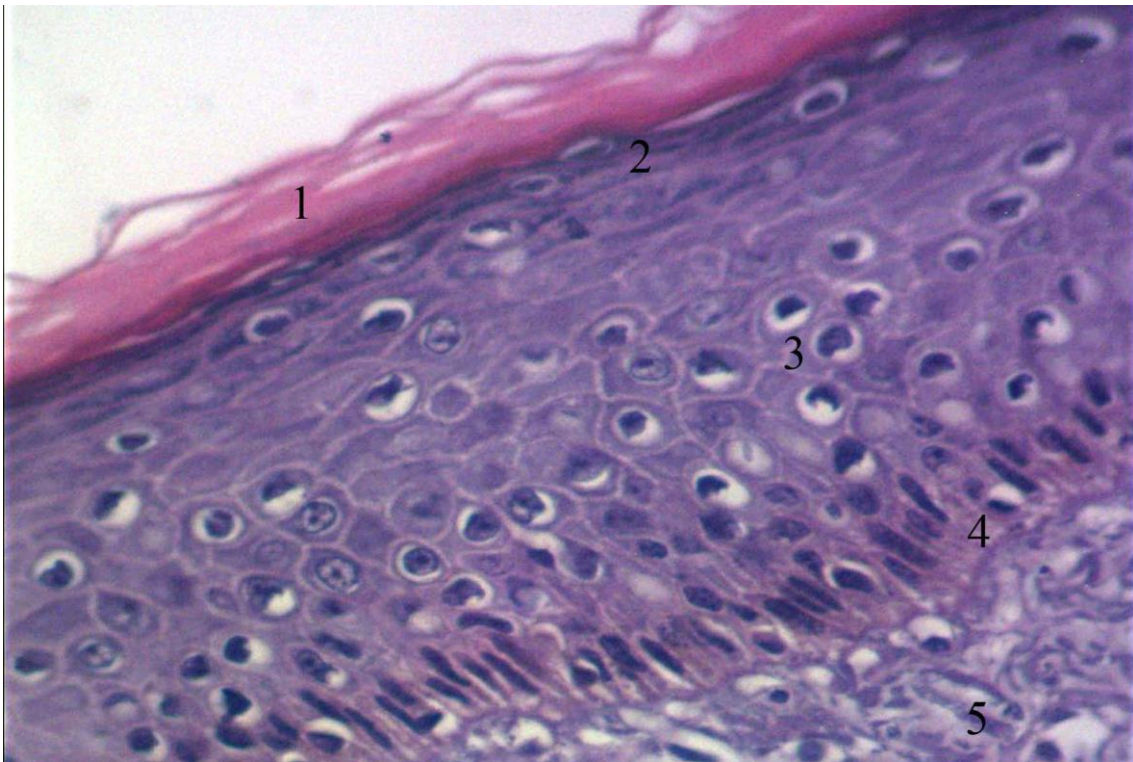


Рис. 4.10 Епідерміс келоїдного рубця у хворого з поліморфізмом гену еластину. Зabarвлення гематоксилин-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – дермальна піхва волосся;
- 2 – зовнішня епітеліальна піхва;
- 3 – внутрішня епітеліальна піхва;
- 4 – корінь волосся;
- 5 – тіла фібробластів.

У субепідермальній ділянці келоїдних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину нами визначене зглаження епідермальних відростків і дермальних сосочків, мукоїдне набрякання колагенових волокон (рис. 4.11).

Епідермальні похідні (сальні, потові залози, волосяні фолікули) нами не виявлені.

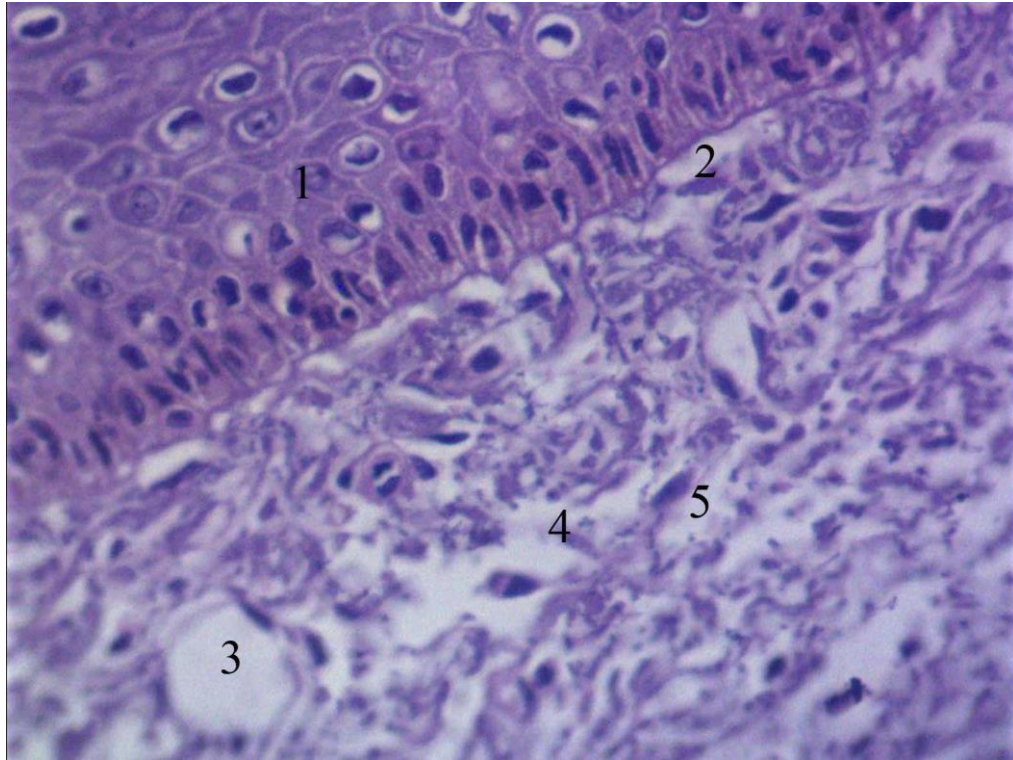


Рис. 4.11 Субепідермальна зона келоїдного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Забарвлення гематоксилин-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – епідерміс;
- 2 – базальна мембрана;
- 3 – вена;
- 4 – набряк аморфної речовини;
- 5 – фібробласт.

У субепідермальному шарі виявлялись вогнища юної сполучної тканини - "зони росту".

В їх складі визначались концентричні скупчення фібробластів, в центрі яких локалізувались регресуючі капіляри (рис. 4.12).

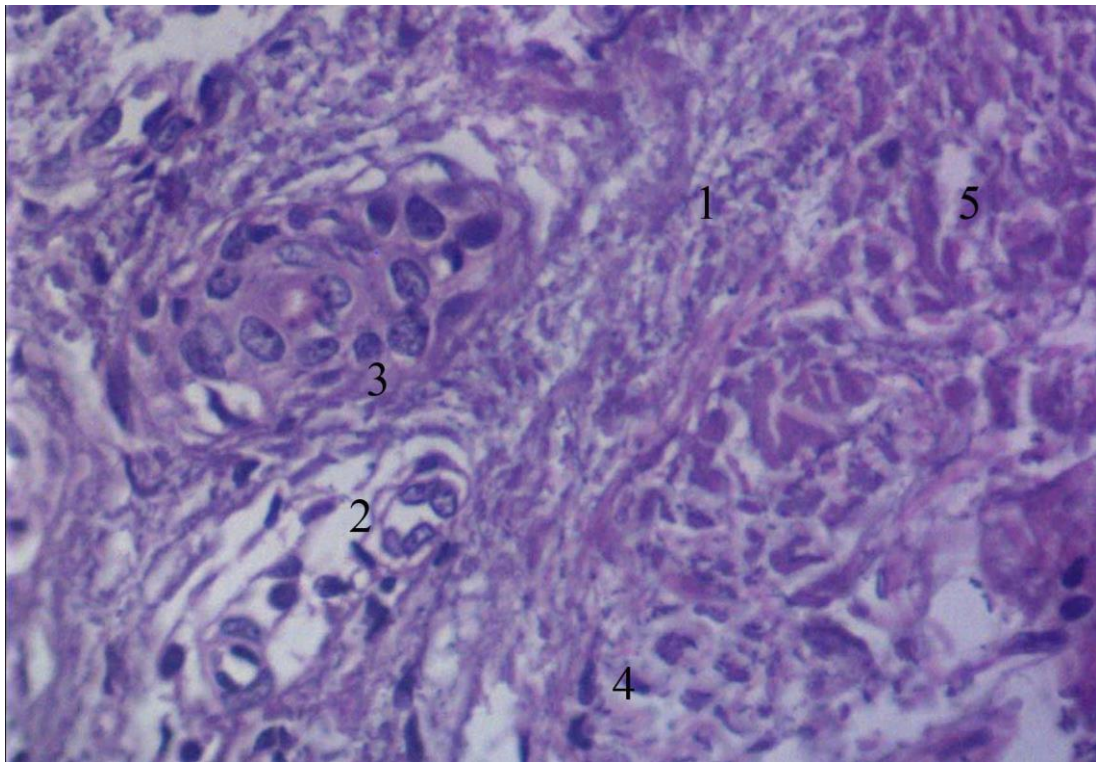


Рис. 4.12 Зона росту келоїдного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Забарвлення гематоксилин-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – щільна волокниста тканина;
- 2 – гемомікросудини;
- 3 – зона росту;
- 4 – фібробласт;
- 5 – мукоїдне набухання колагенових волокон.

Тому скупчення клітин в зонах росту – це перицити, що трансформуються у фібробласти.

Колагенові волокна в зонах росту візуалізувались у вигляді пухких неорієнтованих пучків з незрілими колагеновими волокнами в стадії мукоїдного набрякання. Спостерігається їх деяка "розтягнутість" і хаотичність орієнтування у зв'язку з підвищенням тургора тканини через набряк.

Разом з товстими, зустрічаються і тонкі "комунікаційні волокна". У келоїдних рубцях велика кількість функціонально активних малодиференційованих, юних і патологічних гігантських фібробластів (рис. 4.13).

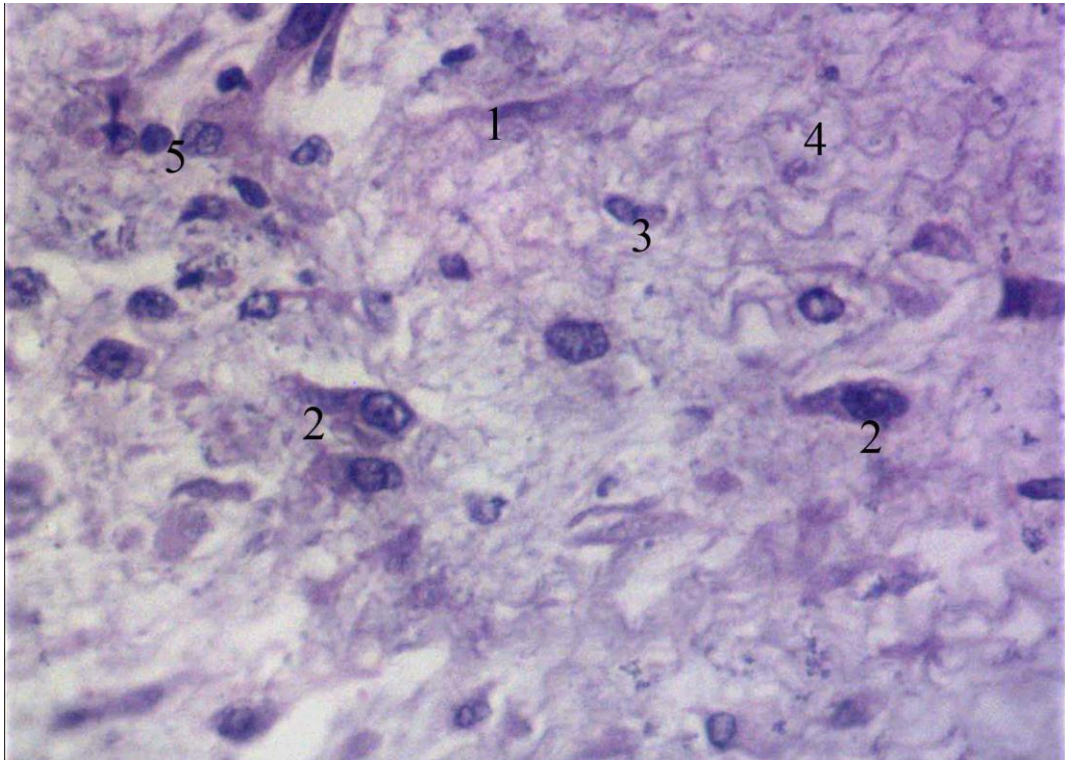


Рис. 4.13 Фібробласти в субепідермальній зоні келоїдного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Забарвлення гематоксилин-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – зрілий фібробласт;
- 2 – гігантські фібробласти;
- 3 – юний фібробласт;
- 4 – колагенові волокна;
- 5 – гемомікросудина.

У середніх відділах рубця спостерігалася строката морфологічна картина, обумовлена поєднанням великих регіонів тканини з товстими, хаотично орієнтованими колагеновими волокнами, з вогнищами юної сполучної тканини, локалізованими в товщі рубця і локусами дистрофічних змін і запальних реакцій.

Пучки колагену відрізняються пухкою упаковкою, дезорієнтацією. Товщина колагенових волокон варіабельна.

Найбільш масивні пучки колагенових волокон знаходяться в середній зоні келоїду (рис. 4.14).

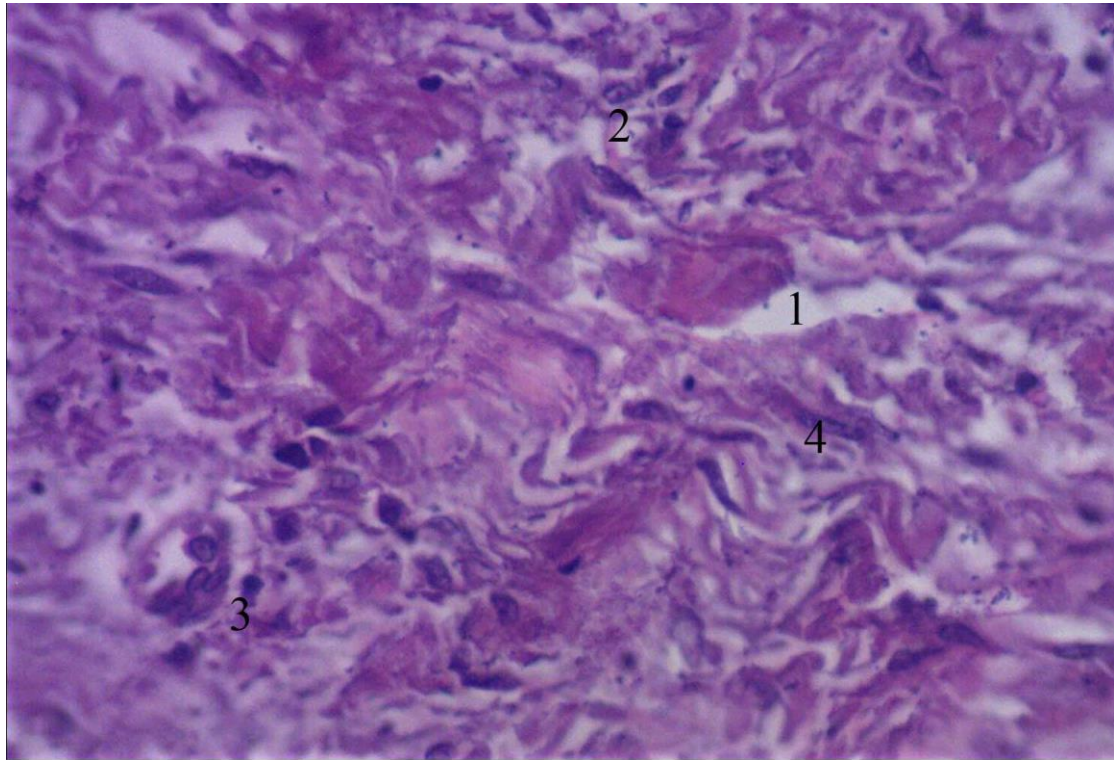


Рис. 4.14 Колагенові волокна в глибокій зоні келоїдного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Забарвлення гематоксилин-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – колагенові волокна;
- 2 – фібробласти;
- 3 – гемомікросудина;
- 4 – юний фібробласт.

Між колагеновими волокнами виявлялись різні популяції фібробластів – від незрілих і гігантських до фіброцитів з типовою подовженою формою і нормальними розмірами, у проміжній речовині – набряк.

У середніх і глибоких шарах рубця зменшена кількість клітинних елементів, проміжної речовини.

Виявляється збільшення кількості морфологічно зрілих форм колагенових волокон. Найбільш масивні пучки колагену визначені в середній зоні келоїду (рис. 4.15).

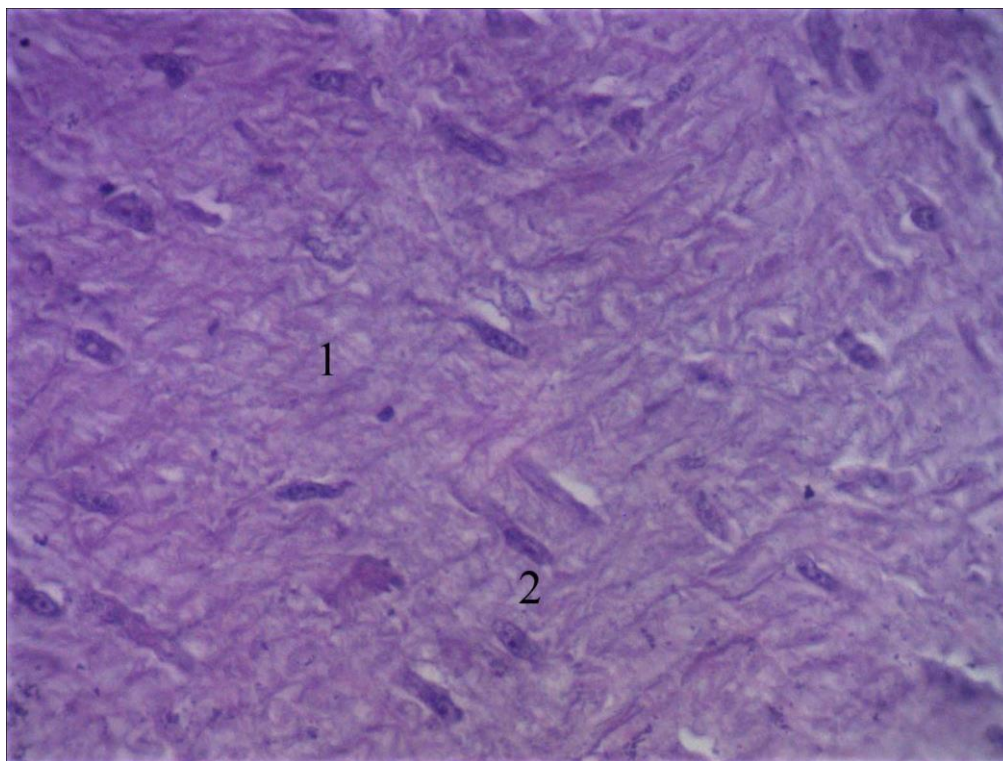


Рис. 4.15 Колагенові волокна в середній зоні келоїдного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

1 – колагенові волокна;

2 – фібробласти.

У келоїдних рубцях у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину обмінна ланка гемомікроциркуляторного русла представлена капілярами, серед яких виявлялись двох видів – розподільні і функціональні.

У субепідермальному шарі келоїдних рубців гемомікросудин капілярного типу визначались по 3-5 в полі зору, в зонах росту – 1 судина на 1-3 полів зору.

У розподільних капілярах візуалізувався стаз, застійні явища, діapedез еритроцитів в периваскулярну сполучну тканину, що є морфологічним свідченням гіпоксії тканин.

Просвіти функціональних капілярів формених елементів не містили, деякі знаходились в стані редукції (рис. 4.16).

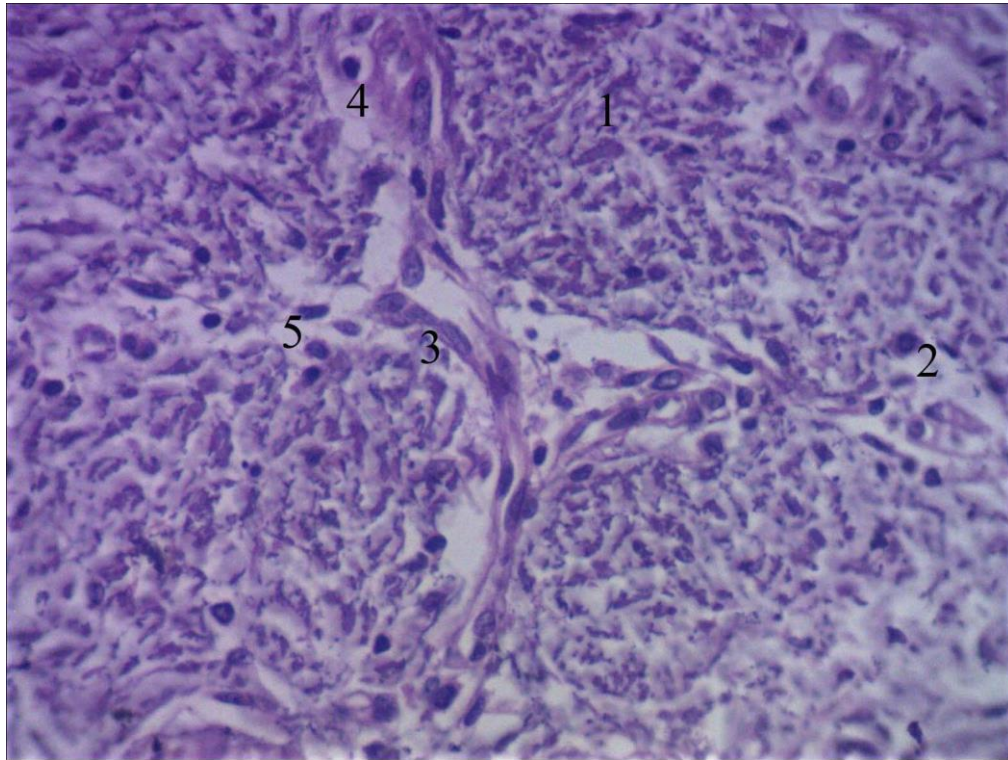


Рис. 4.16 Часткова редукція функціональних капілярів келоїдного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Об. x 15; Ок. x 100:

- 1 – колагенові волокна;
- 2 – лімфоцит;
- 3 – капіляр;
- 4 – редукція капіляру;
- 5 – фібробласти.

Навколо судин іноді виявлялися скупчення клітин лімфоцитарно-гістіоцитарного ряду.

Для ідентифікації їх клітинного складу нами проведено імуногістохімічне дослідження, яке, на тлі негативних результатів з маркерами CD 3, CD 20 та CD 138, виявило в периваскулярних інфільтратах клітини, які експресували на своїй поверхні маркер CD 68.

При великих збільшеннях світлового мікроскопу в безпосередній близькості від судин глибокої сітки виявлялись гігантські багатоядерні клітини, які утворювали групи і також експресували на своїй поверхні маркер CD 68 (рис. 4.17).

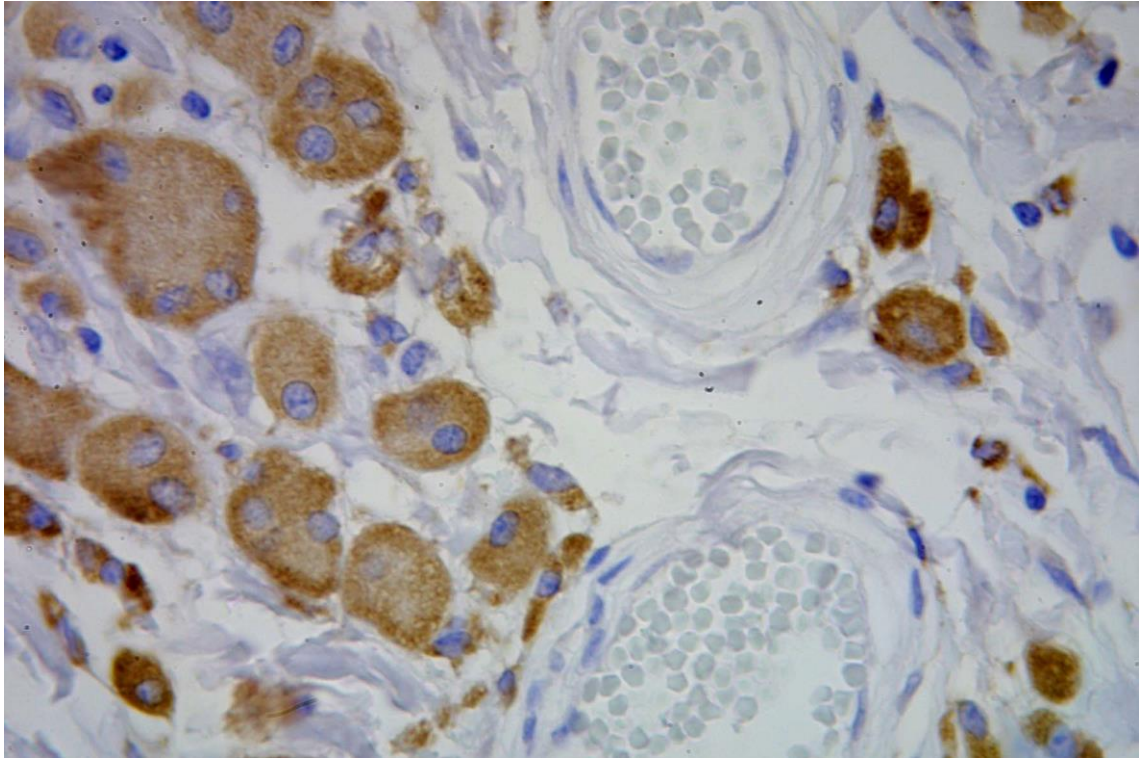


Рис. 4.17 Мікрофотографія клітин периваскулярних інфільтратів, які експресують маркер CD 68 в складі келоїдного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Забарвлення: імуногістохімія. Об. x 15: Ок. x 100.

Експресія на поверхні клітин маркера Кі 67 свідчить про активне їх розмноження.

При імуногістохімічному дослідженні келоїдного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину для виявлення активних ділянок проліферації нами застосований маркер Кі 67.

Найбільш вираженою його експресія була в «зонах росту», що підтверджує наявність вогнищ розмноження клітин фібробластичного ряду (рис. 4.18).

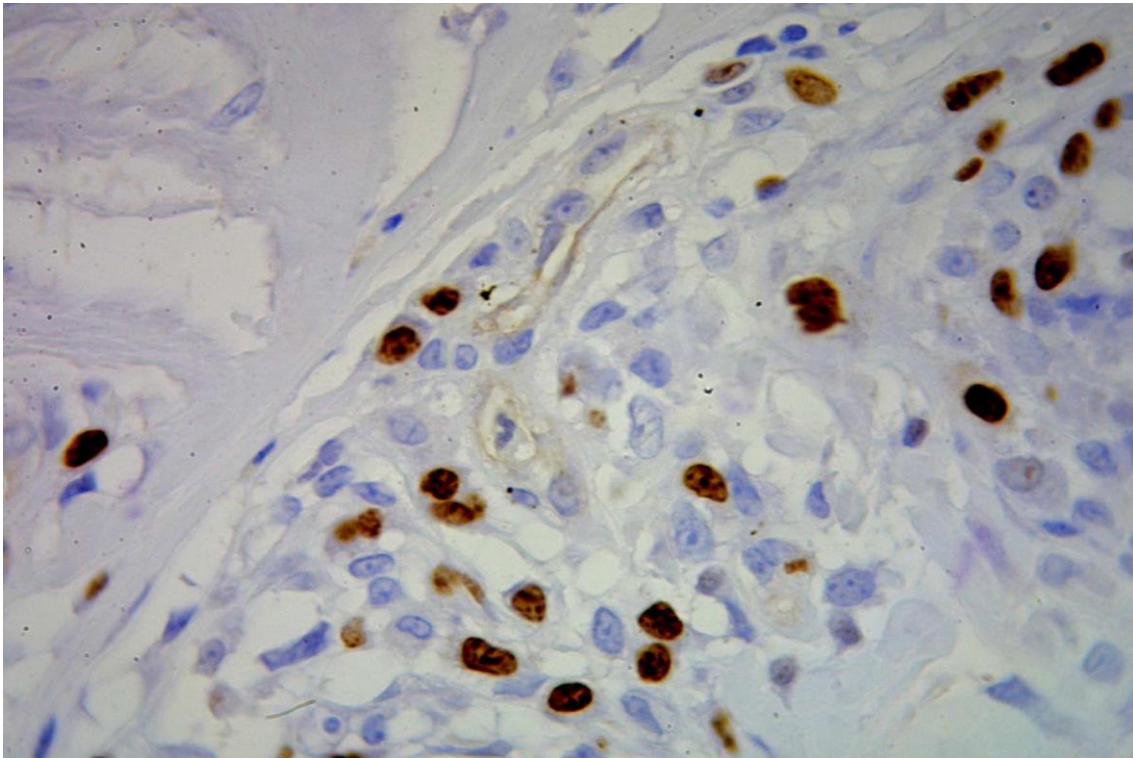


Рис. 4.18 Клітини периваскулярних інфільтратів, які експресують маркер Ki 67 в складі келоїдного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Зabarвлення: імуногістохімія. Об. x 15: Ок. x 100.

Через 3 місяці після операції видалення келоїдних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику, вивчення біоптатів шкіри встановило, що епідерміс був потоншений.

Пошарова будова не визначалась. Клітини і їх ядра проявляли поліморфізм – розміри і форма були варіабельні. Базальна мембрана на межі із сполучною тканиною була відсутня (рис. 4.19).

Під епітеліальним шаром виявлялась молода сполучна тканина, що морфологічно підтверджувалось переважанням клітинного компоненту над волокнистим. Більшість клітин були молоді поліморфні фібробласти, зустрічались також лімфоцити, плазмоцити, макрофаги мастоцити.

Кількість колагенових фібрил була незначною. Переважну більшість міжклітинної речовини складав аморфний компонент, представлений

глікопротеїнами та протеогліканами. В тонкостінних новоутворених судинах форменні елементи крові не виявлялись.

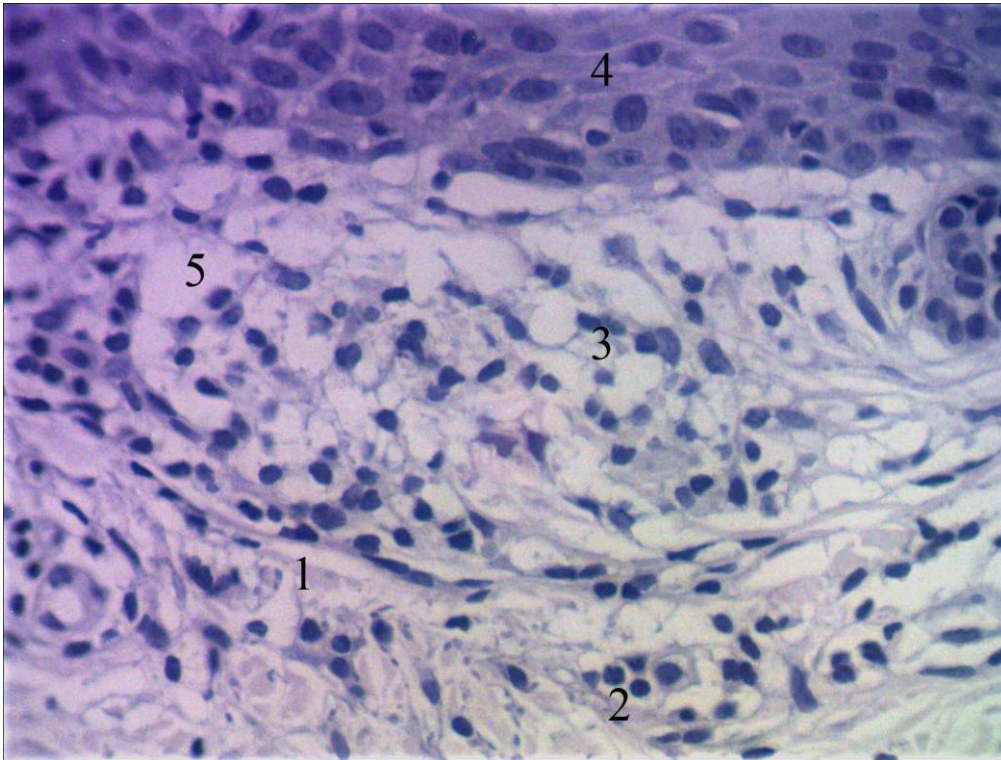


Рис. 4.19 Поверхні шари шкіри через 3 місяці після операції видалення келоїдного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику. Зabarвлення гематоксилин-еозин. Об. х 15: Ок. х 40:

- 1 – гемомікросудина;
- 2 – лімфоцити;
- 3 – юні фібробласти;
- 4 – поліморфні клітини епідермісу;
- 5 – гіпергідратація аморфної речовини.

При гістологічному дослідженні біоптатів рубця через 6 місяців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину після операції видалення келоїдних рубців, що отримували запропоновану профілактику, визначення шарів клітин в епідермісі не становило труднощів – навіть роговий шар був сформований 1-2 шарами лусочок. Однак установлено порушення

кератинізації у вигляді вакуольної дистрофії клітин базального і шипуватого шарів.

У сполучній тканині, порівняно з попереднім терміном спостереження, зменшилась відносна кількість клітинного компоненту. Серед клітин переважно виявлялись фібробласти і макрофаги, іноді зустрічались лімфоцити і плазмоцити.

Стінка більшості сформованих судин мала тришарову будову і була утворена ендотеліоцитами, базальною мембраною і адвентиційними фібробласти. В просвітах венул виявлялося повнокров'я і стаз (рис. 4.20).

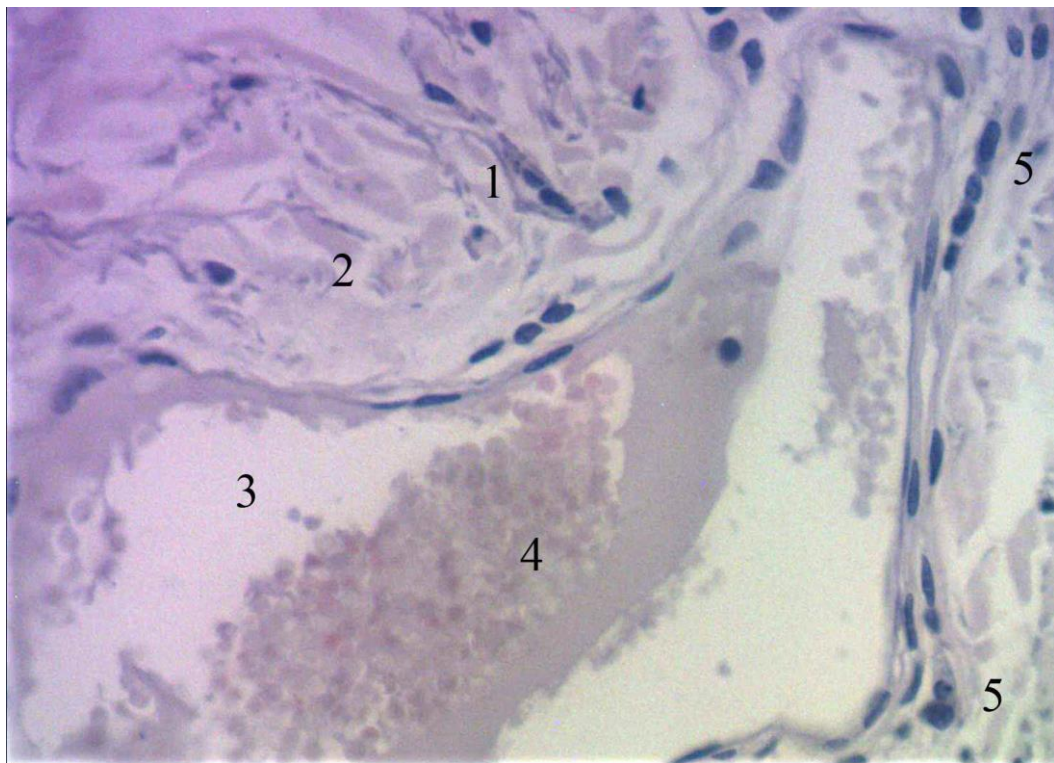


Рис. 4.20 Поверхні шари шкіри через 3 місяці після операції видалення келоїдного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Об. x 15: Ок. x 40:

- 1 – волокна колагену;
- 2 – аморфна речовина;
- 3 – просвіт вени;
- 4 – стаз;
- 5 – лейкоцити.

Через 9 місяців після операції видалення келоїдних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику в епідермісі визначається згладження епідермальних відростків а також явища акантозу.

У базальному і шипуватому шарах візуалізувались мітотичні фігури (рис. 4.21).

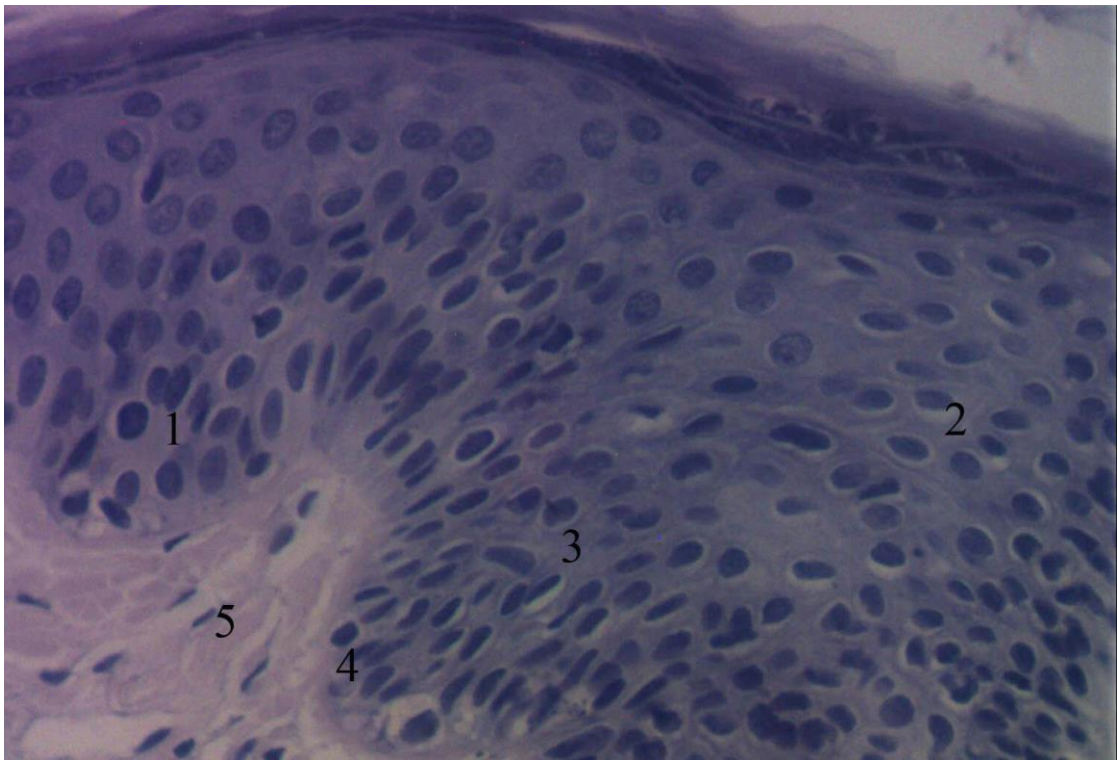


Рис. 4.21 Епідерміс у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину через 9 місяців після операції видалення келоїдного рубця, що отримував запропоновану профілактику. Зabarвлення гематоксилин-еозин. Об. x 15: Ок. x 100:

- 1 – колагенові волокна;
- 2 – лімфоцит;
- 3 – капіляр;
- 4 – редукція капіляру;
- 5 – фібробласти.

У рубці, разом з деформованими, визначались нормальні волосні фолікули, потові і сальні залози. У субепідермальній зоні тонкі колагенові

волокна формують пухку сітку, в міжклітинній речовині переважають хондроїтинсульфати. Кількість фібробластів була значною, серед них переважали молоді форми. Також виявляються лімфоцити, мастоцити, плазматичні клітини, макрофаги. У середніх відділах рубця рубцева тканина складається з горизонтально орієнтованих колагенових волокон, судин, проміжної речовини і клітинних елементів, кількість яких зменшена в порівнянні з верхніми відділами рубця. В просвітах судин подекуди спостерігалися явища стазу, іноді – запусіння (рис. 4.22).

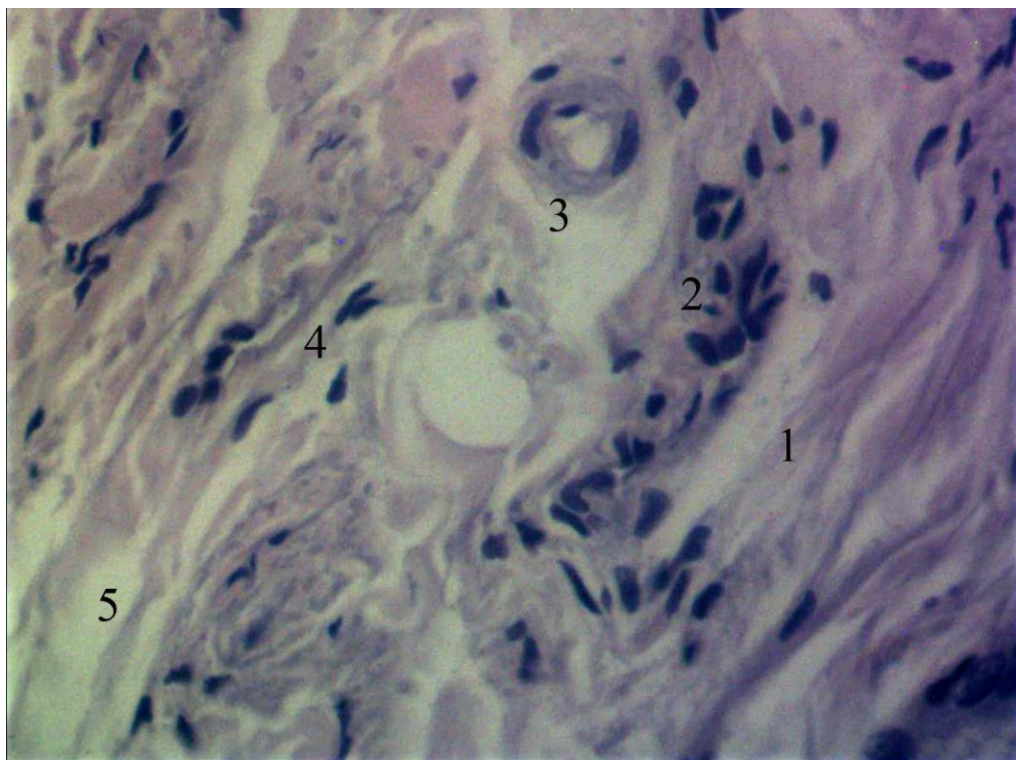


Рис. 4.22 Субепідермальна зона через 9 місяців після операції видалення келоїдного рубця у хворого з виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримувал запропоновану профілактику. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – колагенові волокна;
- 2 – лейкоцити;
- 3 – мікросудина;
- 4 – фібробласти;
- 5 – аморфна речовина.

У нижніх відділах колагенові волокна формували пучки, орієнтовані паралельно поверхні шкіри, щільність пучків була високою. Незрілі і гігантські форми фібробластів не виявлялись. В субепідермальному шарі рубця в прилеглій до гемомікросудин сполучній тканині виявлялися інфільтрати, утворені сукупченнями лімфоцитів і плазмоцитів. Проведене імуногістохімічне дослідження виявило клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 20 та CD 138, що свідчило про переважання в складі клітинних скупчень В-лімфоцитів і плазмоцитів (рис. 4.23).

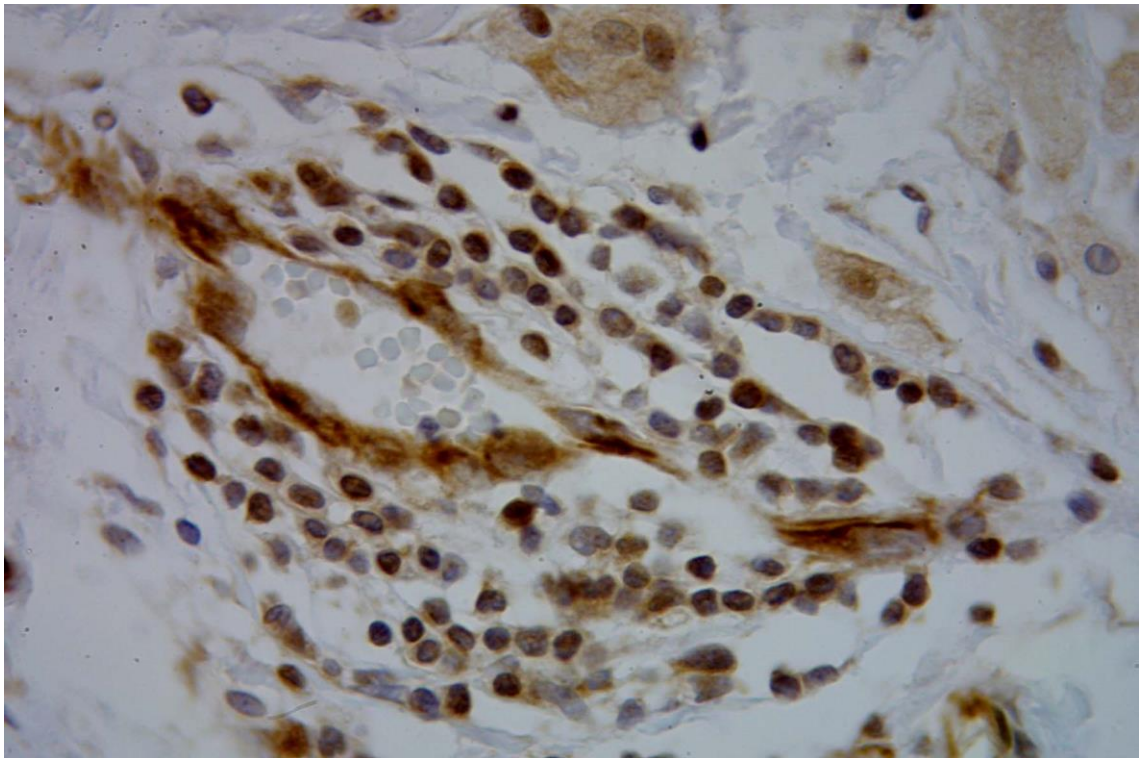


Рис. 4.23 Клітини периваскулярних інфільтратів, які експресують маркер CD 138 в складі гіпертрофічного рубця у хворого з поліморфізмом гену еластину, який отримувач запропоновану профілактику через 12 місяців після операції. Зabarвлення: імуногістохімія. Об. x 15: Ок. x 100:

Через 12 місяців після операції видалення келоїдних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику, проведене гістологічне дослідження біоптатів встановило, що структура шкіри на місці операції відповідала гістологічній організації зрілого гіпертрофічного рубця. При імуногістохімічному дослідженні в епітелії

виявлялись клітини, які на своїй поверхні експресують маркер CD 3 та CD 68 і відповідно є інтраепітеліальними Т-лімфоцитами і макрофагами. В субепідермальних і глибоких шарах периваскулярно визначались клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 20 та CD 138, що свідчило про переважання в клітинних скупченнях В-лімфоцитів і плазмоцитів (рис. 4.24).

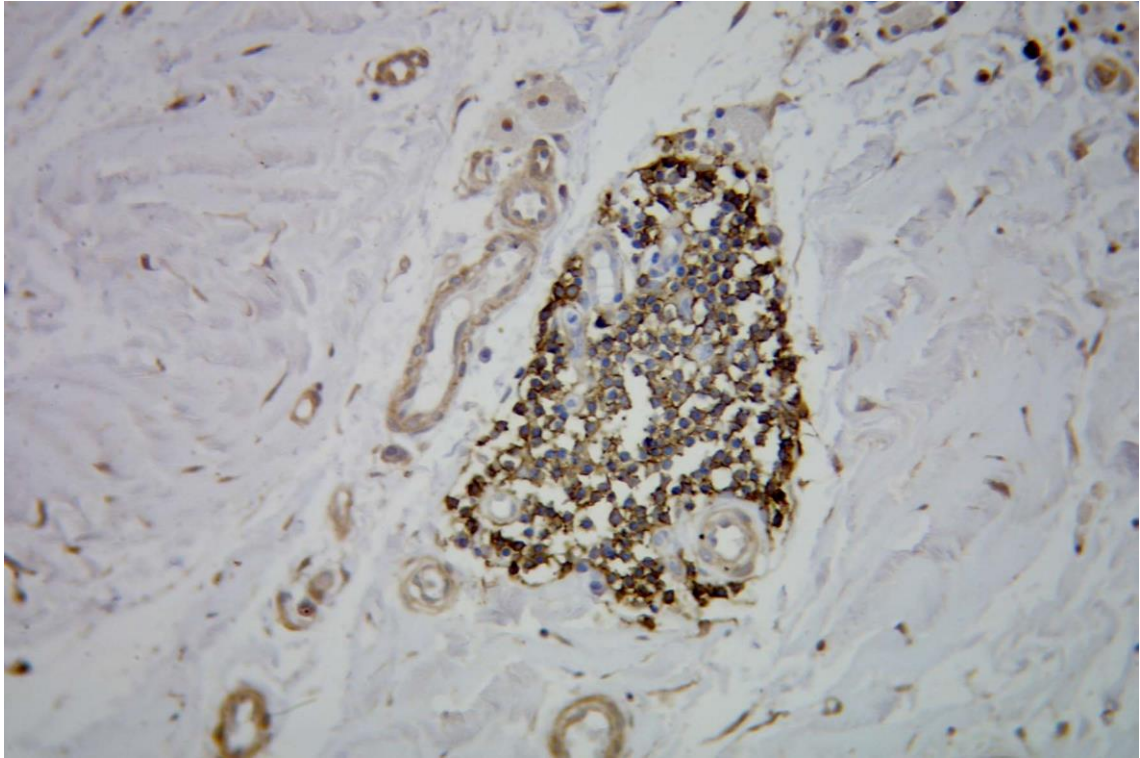


Рис. 4.24 Клітини периваскулярних інфільтратів, які експресують маркер CD 138 в складі гіпертрофічного рубця у хворого з поліморфізмом гену еластину, який отримувал запропоновану профілактику через 12 місяців після операції. Зabarвлення: імуногістохімія. Об. х 15: Ок. х 100:

4.3 Гістологічна та імуногістохімічна характеристика гіпертрофічних рубців у хворих з не виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику

Вивчення гістологічних зрізів гіпертрофічних рубців у хворих з не виявленим поліморфізмом гену еластину встановило, що епідерміс складався

з чотирьох шарів клітин – базального, шипуватого, зернистого і рогового. Звертало на себе увагу зглаження сосочків (рис. 4.25).

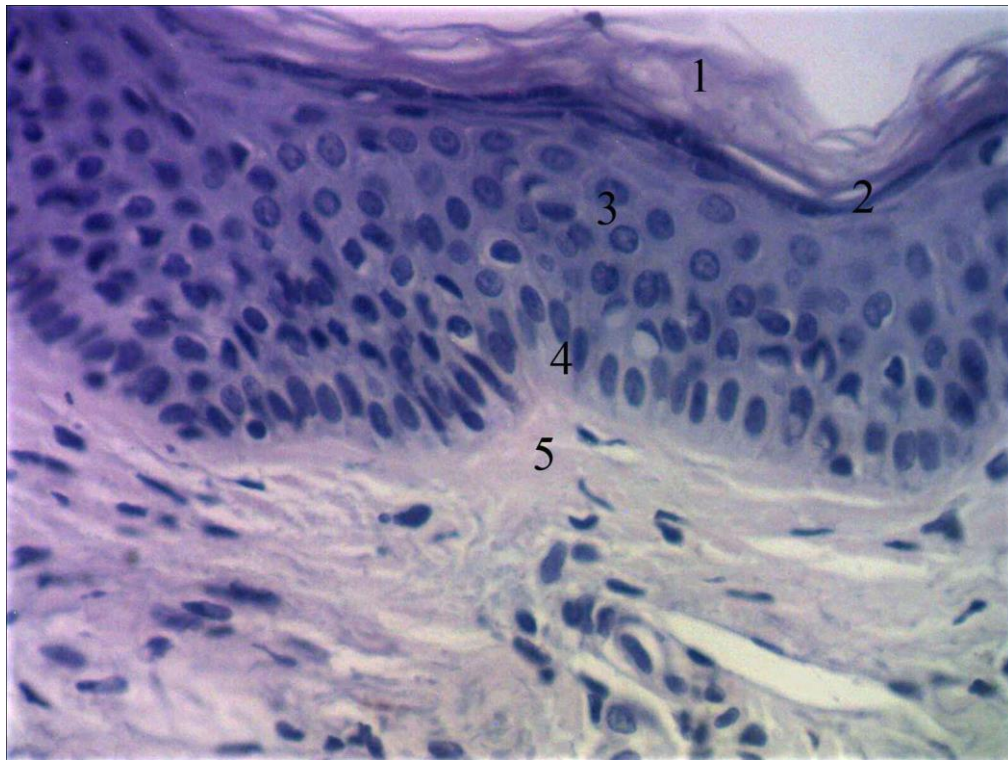


Рис. 4.25 Зглаження сосочків епідермісу в гіпертрофічному рубці у хворого з не виявленим поліморфізмом гену еластину. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – роговий шар;
- 2 – зернистий шар;
- 3 – шипуватий шар;
- 4 – базальні кератиноцити;
- 5 – сполучнотканинний сосочок.

У субепідермальних відділах гіпертрофічних рубців хворих з не виявленим поліморфізмом гену еластину в сполучній тканині визначались здебільшого фібробласти, а також лімфоцити, мастоцити, плазматичні клітини, макрофаги. Тонкі колагенові волокна були хаотично розташовані, міжклітинна речовина гіпергідратована.

У глибоких відділах волокна колагену формували пучки, орієнтовані в горизонтальному напрямі, діаметр їх товщий. Щільність пучків була

більшою, ніж в субепідермальній зоні за рахунок зменшення кількості аморфної речовини. Кровоносні судини з класичною будовою стінки виявлялись між пучками рубцевої тканини. Поряд визначались скупчення лейкоцитів. Разом з деформованими візуалізувались нормальні волосяні фолікули, потові і сальні залози (рис. 4.26).

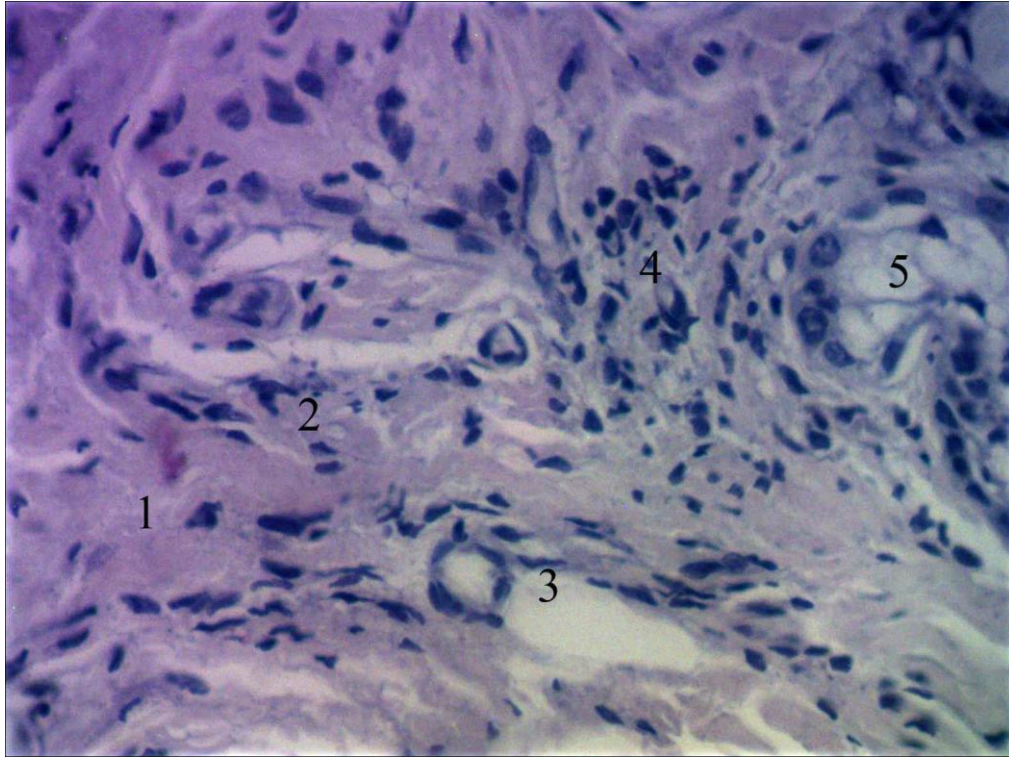


Рис. 4.26 Глибокі відділи гіпертрофічного рубця у хворого з не виявленим поліморфізмом гену еластину. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об. х 15: Ок. х 100:

- 1 – пучки колагенових волокон;
- 2 – фібробласти;
- 3 – кровоносні судини;
- 4 – скупчення лейкоцитів;
- 5 – сальна залоза.

Проведене імуногістохімічне вивчення гістологічних зрізів гіпертрофічних рубців у хворих з не виявленим поліморфізмом гену еластину встановило, що в епітелії виявлялись клітини, які на своїй поверхні

експресують маркер CD 3 та CD 68 і відповідно є інтраепітеліальними Т-лімфоцитами і макрофагами.

У периваскулярних інфільтратах в субепідермальних і глибоких шарах виявлялися клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 20 та CD 138 (рис. 4.27).

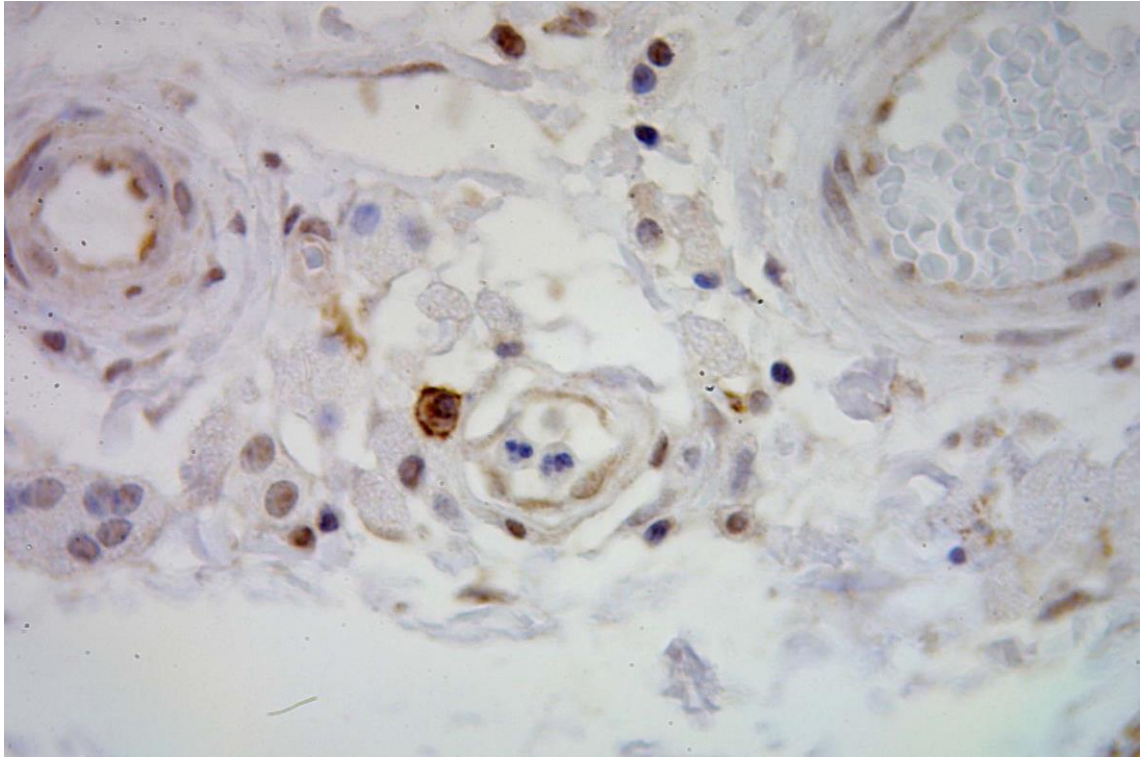


Рис. 4.27 Клітини периваскулярних інфільтратів, які експресують маркер CD 138 в складі гіпертрофічного рубця у хворого з не виявленим поліморфізмом гену еластину. Зabarвлення: імуногістохімія. Об. x 15: Ок. x 100:

У хворих з не виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику, через 3 місяці після операції видалення гіпертрофічних рубців при гістологічному дослідженні біоптатів шкіри встановлено, що товщина епідермісу була невеликою. Але на межі з підлеглою сполучною тканиною виявлялись невисокі сосочки.

Поліморфні епітеліоцити формували не чітко виражені шари. Базальна мембрана мала нерівний хід (рис. 4.28).

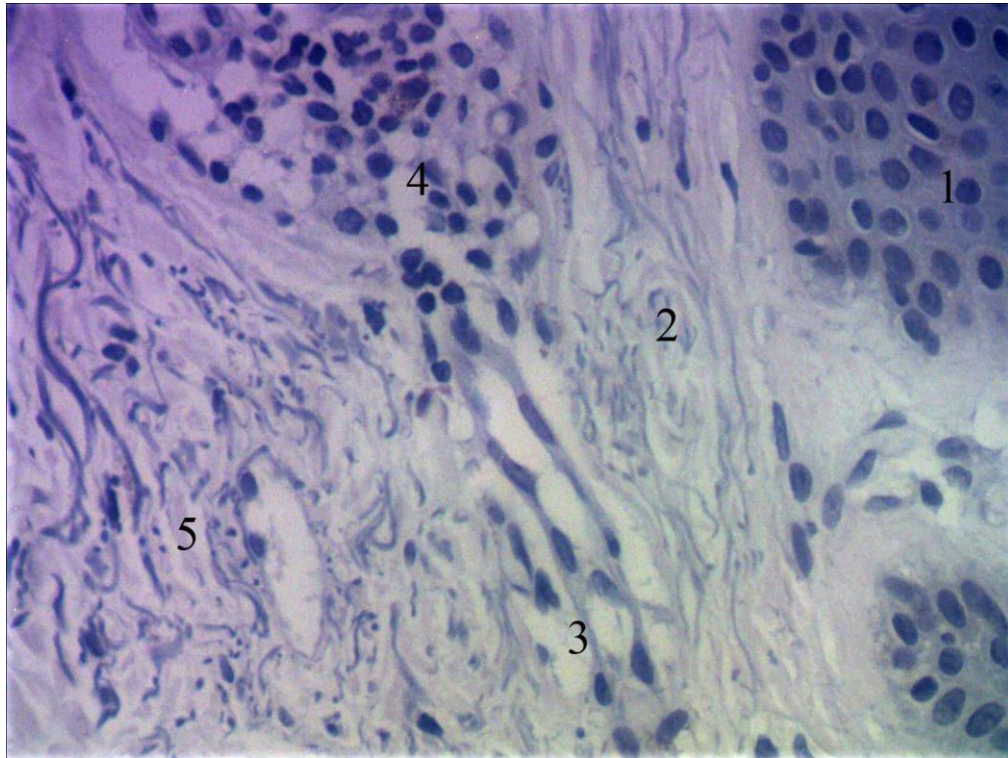


Рис. 4.28 Поверхні відділи рубця у хворого з не виявленим поліморфізмом гену еластину, який отримував запропоновану профілактику через 3 місяці після операції. Зabarвлення: гематоксилин-еозин. Об. x 15: Ок. x 100:

- 1 – епідерміс;
- 2 – молода сполучна тканина;
- 3 – новоутворена кровоносна судина;
- 4 – скупчення лейкоцитів;
- 5 – пучки колагенових волокон.

Під епітеліальним шаром визначалась молода сполучна тканина. Серед клітин переважали молоді поліморфні фібробласти, зустрічались також лімфоцити, плазмоцити, макрофаги та мастоцити.

Колагенові фібрили мали нерівний хід, кількість їх була незначною. Переважна більшість міжклітинної речовини була представлена аморфним компонентом, утвореним глікопротеїнами та протеогліканами. В тонкостінних новоутворених судинах форменні елементи крові не виявлялись.

При імуногістохімічному дослідженні гістологічних зрізів із застосуванням маркеру Кі 67 встановлена активна проліферація фібробластів в субепідермальних шарах (рис. 4.29).

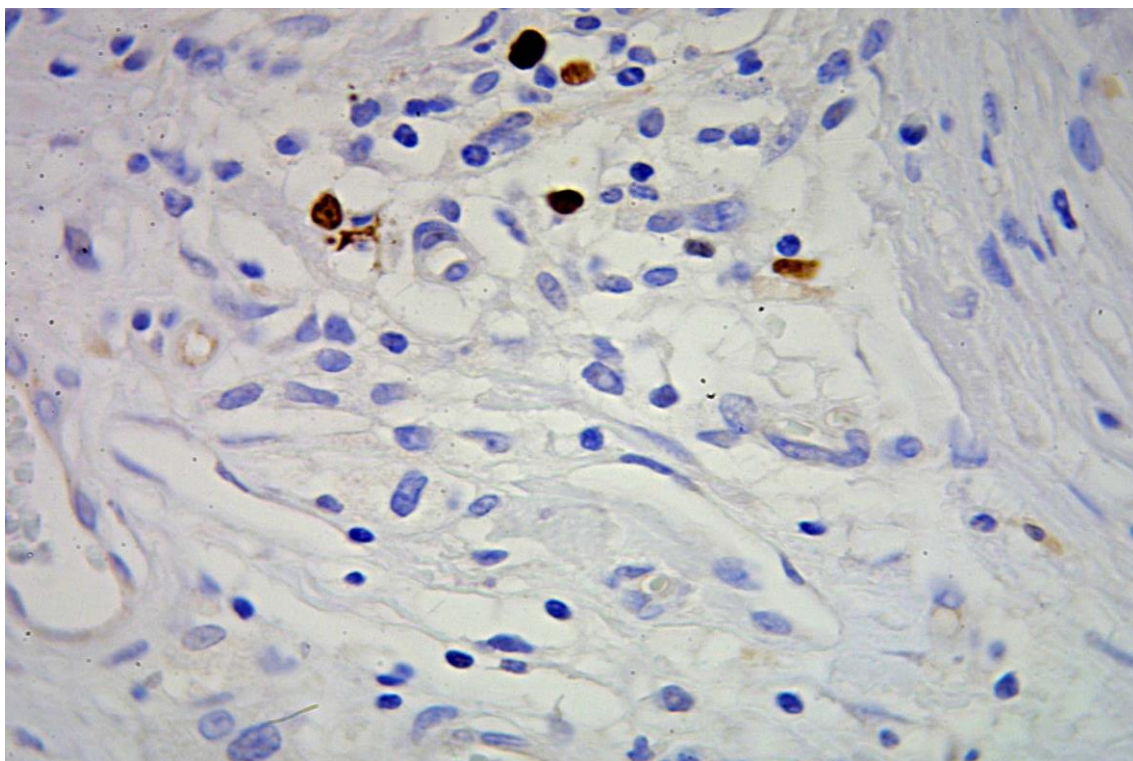


Рис. 4.29 Фібробласти, які експресують маркер Кі 67 через 3 місяця після операції у хворого з не виявленим поліморфізмом гену еластину, який отримував запропоновану профілактику. Забарвлення: імуногістохімія. Об. х 15: Ок. х 100:

Через 6 місяців профілактики, при вивченні біоптатів встановлено, що товщина епідермісу була нормальною, базальна мембрана чітко визначалась на межі із дермою. Під епідермісом виявлялись щільно упаковані волокна колагену, орієнтовані паралельно поверхні шкіри. Кількість фібробластів помітно зменшилась, макрофаги і плазмоцити виявлялись периваскулярно. Кровонаповнення судин гемомікроциркуляного русла було нерівномірним – локально виявлялось запустіння в артеріолах і стаз в венулах.

Через 9 місяців будова рубцевозмінених тканин відповідала структурі сформованого нормотрофічного рубця. Епідерміс складався 15-20 шарів клітин. При ретельному вивченні вибірок гістологічних зрізів нами виявлені

потові залози, які мали нормальну будову. Субепідермально визначалась оформлена сполучна тканина, в складі якої переважав волокнистий компонент. Пучки колагенових волокон переважно розміщувались паралельно поверхні епідермісу, товщина їх була варіабельною. Між пучками колагену виявлялись тіла фібробластів.

Структурна організація стінки судини гемомікроциркуляторного русла відповідала нормальній. В артеріолах виявлявся ендотеліальний шар на базальній мембрані, 2-3 шари гладких міоцитів та адвентиційні фібробласти. Стінка венул мала меншу товщину і була сформована шаром ендотеліоцитів на базальній мембрані та адвентиційними фібробластами. Периваскулярно виявлялись групи макрофагів, поодинокі лімфоцити і мастоцити (рис. 4.30).

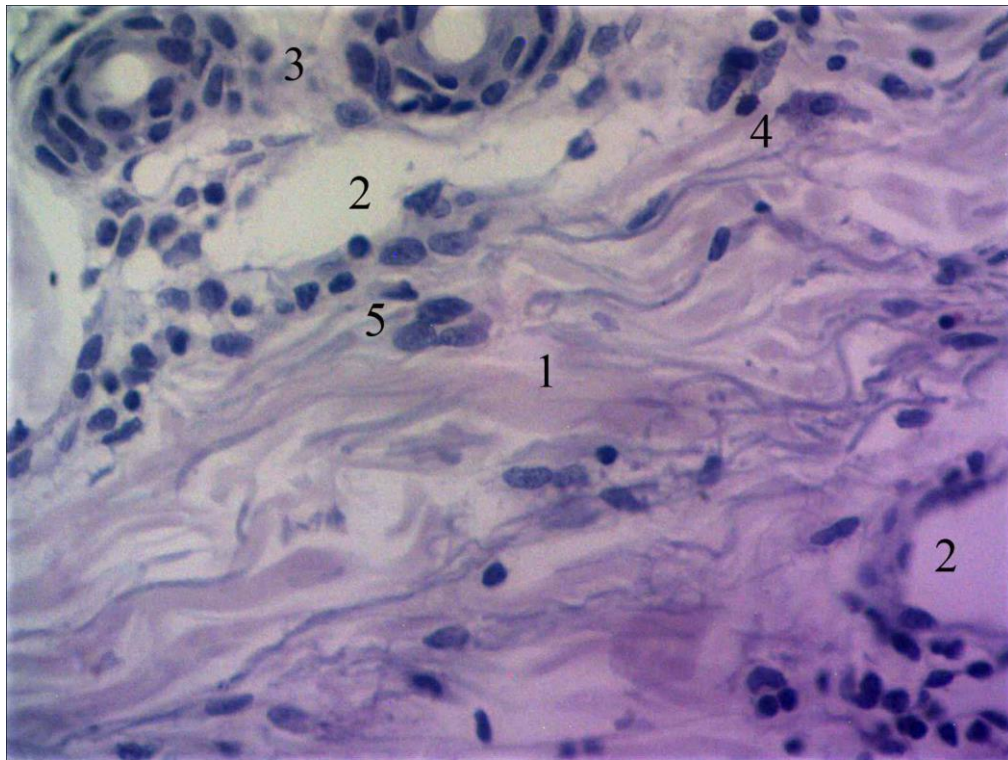


Рис. 4.30 Субепідермальна зона через 9 місяців. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. Об. x 15: Ок. x 100:

- 1 – пучки колагенових волокон ;
- 2 – венула;
- 3 – потові залози;
- 4 – мастоцити;
- 5 – макрофаги.

У базальних шарах епідермісу виявлені клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 3 та CD 68. Визначені клітини були інтраепітеліальними лімфоцитами і макрофагами.

Також імуногістохімічне дослідження підтвердило дані гістологічного вивчення і в субепідермальному шарі виявлені CD 68-позитивні клітини, які локалізувались периваскулярно (рис. 4.31).

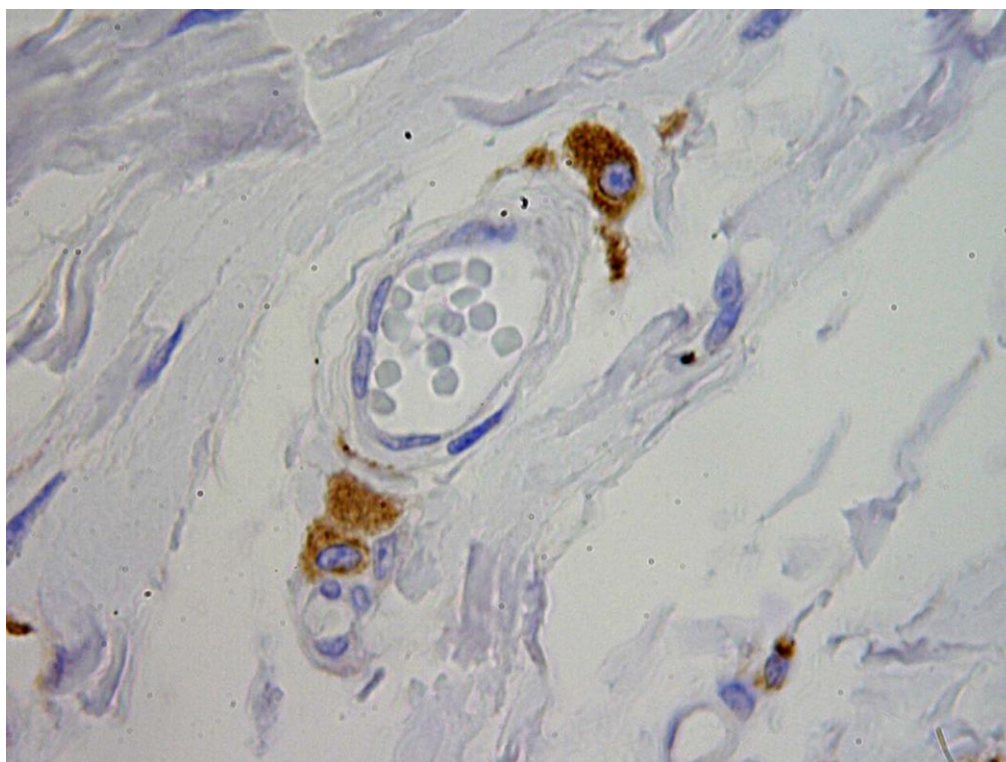


Рис. 4.31 CD 68 позитивні клітини в складі периваскулярно сполучної тканини через 9 місяців. Зabarвлення: імуногістохімія. Об. х 15: Ок. х 100:

Через 12 місяців після операції у хворих з не виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику, гістологічна будова шкіри на місці оперативного втручання відповідала структурній організації зрілого нормотрофічного рубця.

РОЗДІЛ 5

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Проблема профілактики надмірного утворення рубцевозмінених тканин на сьогодні набула особливої актуальності. Перш за все це стосується утворення патологічних рубців на видимих ділянках людського тіла, зокрема, на голові та шиї [158].

Одним із сучасних підходів до ранньої діагностики патологічних змін шкіри, формування прогнозу, визначення показання для окремих препаратів і вибору правильної лікувальної тактики є пошук генетичних детермінант розвитку структурних змін компонентів екстрацелюлярного матриксу, а саме еластину [159].

Нами також підтверджено думку, що еластин є основним компонентом екстрацелюлярного матриксу шкіри. Будь-які структурні спадкові чи набуті дефекти або порушення обміну речовин в ЕЦМ можуть викликати клітинні і тканинні зміни, що приводять до розвитку або прогресування захворювання.

Нами вважалося за доцільне вивчення поліморфізму g28197A>G гену еластину у групах хворих, що схильні та не схильні до утворення патологічних рубців з метою визначення участі генетичних чинників в процесі патологічного загоєння ран.

Наявність «дикого типу» генотипу спостерігався у 33,3% хворих, що схильні до утворення патологічних рубців, частота гетерозиготного генотипу складала 38,9%, а гомозиготний генотип за мутантним алелем зустрічався у 27,8% хворих даної групи. Частоти алелей А і G складали 52,8% та 47,2%, а носіями алелей (співвідношення кількості осіб з даним алелем до загальної кількості осіб в групі) А і G були 72,2% та 61,1% осіб, відповідно.

Розподіл частот генотипів поліморфізму g28197A>G гену еластину в групі хворих, що схильні до утворення патологічних рубців, відповідав теоретично очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга (згідно значенням χ^2

Пірсона з поправкою Іейтца и G статистики). Нами спостерігався нерівномірний розподіл алелей, так як показник адекватного врахування рідкісних алелей менший двох ($\mu < 2$), на що також вказував показник частки рідкісних алелей ($h > 0$). Нами достовірно доведено переважання очікуваної гомозиготності над гетерозиготністю, що спостерігалася, а також позитивний коефіцієнт інбридингу свідчили про недостатність гетерозигот при умові випадкового схрещення і про відхилення від панміксії.

Частота гомозиготного генотипу AA гену ELN в групі хворих, що не схильні до утворення патологічних рубців складала 65%, гетерозиготний генотип AG зустрічався з частотою 30%, частота мутантного генотипу GG – 5,0 %. За нашими даними алель A зустрічався у 80,0%, а алель G – у 20,0% хворих даної групи, що не суперечить даним ChoMichael [81]. Носійство A алельного варіанту визначено в 81,5% осіб, а T алельного варіанту – у 65,8%.

Розподіл частот генотипів поліморфізму g28197A>G гену еластину в групі хворих, що не схильні до утворення патологічних рубців, відповідав теоретично очікуваному згідно із законом Харді-Вайнберга. При порівнянні частот генотипів AA, AG та GG між групами хворих, що схильні до утворення патологічних рубців та не схильних до утворення патологічних рубців було виявлено тенденцію до відмінності. Рівень значущості, що отриманий точним тестом Фішера склав $> 0,05$ та $< 0,1$ ($p = 0,062$).

На відміну від даних Graul-Neumann L. M. [82], аналіз алельних частот показав, що алель G достовірно частіше зустрічався в групі хворих, що схильні до утворення патологічних рубців ($\chi^2 = 5,19$, $df = 1$). Нами виявлено достовірну залежність між наявністю поліморфного алеля G та підвищеним ризиком утворення патологічних рубців (ВШ=3,58, 95% ДІ=1,3-9,87, $p = 0,023$). Розглядаючи отримані результати можливо припустити, що наявність у хворого мутантного алеля G при місенс мутації g28197A>G в гені ELN є одним із факторів розвитку схильності до утворення патологічних рубців в процесі загоєння ран.

Таким чином, внаслідок накопичення дефектних волокон тропоеластину, при наявності мутантного алелю G в гені ELN, відбувається порушення рівноваги в структурі ЕЦМ, тому, на відміну від думки Wight T. N. [85], нами вважається актуальним проведення профілактичних заходів вже на ранніх стадіях загоєння післяопераційних ран з метою профілактики виникнення патологічних рубців. Доведено, що саме на цих стадіях фібробласти розмножуються у відповідь на активатори, які секретуються лейкоцитами, що мігрують в рану і зберігаються в екстрацелюлярному матриксі. Тому важливим є призначення місцевих препаратів, що сприяють локальному лейкоцитозу. Однією із таких речовин є алантоїн, що входить до складу комплексного препарату «Дермофібразе». Ефект алантоїну обумовлений стимуляцією лейкоцитозу (локальний ефект), що робить шкіру м'якою і шовковистою.

Доведено, що участь міофібробластів в фіброзі була показана внаслідок незбалансованої сигналізації цитокінів, особливо щодо рівня активованого TGF- β . Одним із факторів, що може навіть слугувати діагностичним критерієм, є зростання в 2-3 рази при запаленні та після отримання травми рівня церулоплазміну. Основною фізіологічною функцією церулоплазміну є його здатність окислювати численні сполуки за оксидазним механізмом. Враховуючи те, що ліпосомальний засіб, такий як «Ліпін» проявляє виражений нормалізуючий ефект на рівень церулоплазміну, тим самим пригнічує інтенсивність вільнорадикального окислення, нами вважалося за доцільне використання крему «Дермофібразе» та ліпосомального препарату «Ліпін» з метою профілактики патологічного рубцювання вже на етапі накладання швів та в ранньому післяопераційному періоді.

Аналіз клінічного перебігу захворювання в групах, що вивчалися, показав, що через три місяці після оперативного втручання у 100% випадків спостерігались ознаки патологічного рубця. Через 6 місяців після оперативного втручання в групі хворих із схильністю до утворення патологічних рубців у 5,5% зникали ознаки прогресування рубця. Показник

зниження прогресування патологічного рубця спостерігався також у 35% пацієнтів у групі не схильних до них.

У післяопераційний термін 9 місяців зникнення ознак прогресування рубця була діагностовано у 33,3% та у 75% пацієнтів в групах схильних до утворення патологічних рубців та не схильних до утворення патологічних рубців, відповідно.

Нами доведено, що після оперативного втручання різниця між групами хворих за наявністю пацієнтів з ознаками зникнення прогресування патологічного рубця була на рівні статистичної тенденції ($p=0,0681$) через 6 місяців, а через 9 місяців – статистично значущою ($p=0,0243$).

На наступному етапі було проведено аналіз можливих асоціативних зв'язків поліморфізму $g28197A>G$ гену ELN з перебігом та особливостями клінічних проявів формування рубця після оперативних втручань на голові та шиї. Для цього було проведене порівняння обстежених пацієнтів схильних до утворення патологічних рубців з гетерозиготним і гомозиготним генотипом (A/G, G/G) за мутантною алелю (6 пацієнтів – перша група) та пацієнтів з гомозиготним генотипом за «диною» алелю (12 пацієнтів – друга група).

При порівнянні обстежених пацієнтів схильних до утворення патологічних рубців з гетерозиготним і гомозиготним генотипом (A/G, G/G) за мутантною алелю та пацієнтів з гомозиготним генотипом за «диною» алелю нами встановлено, що на третій місяць після проведеного оперативного втручання наявність ознаки прогресування формування патологічних рубців спостерігалася у всіх пацієнтів з генотипом AG/GG та AA. На 6 місяць профілактики у хворих з генотипом AA ознаки прогресування рубця відзначалася у 5 пацієнтів з 6, на 9 місяць – у хворих з генотипом AG/GG у 10 з 12 пацієнтів (при генотипі AA – у 2 із 6 хворих). У носіїв мутантної алелі G гену ELN повільніше відбувається зникнення ознак формування патологічного рубця, що може свідчити про менш активний процес регенерації екстрацелюлярного матриксу у даних пацієнтів. Це свідчить про необхідність проведення профілактичних заходів у хворих з

ймовірним утворенням патологічних рубців вже упродовж найближчого післяопераційного періоду.

На подальшому етапі дослідження було поставлене завдання щодо вивчення гістологічної будови та імуногістохімічних особливостей рубцевозмінених тканин залежно від ступеня схильності до утворення патологічних рубців на різних етапах профілактики.

При дослідженні гістологічної будови та імуногістологічній характеристиці гіпертрофічних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину було встановлено, що в епідермісі визначаються ділянки згладження епідермальних відростків, а також локуси акантозу. Фігури мітозу визначались не тільки в базальному, а навіть в шипуватому шарі епідермісу, що підтверджує думку деяких дослідників Lookingbill and Marks [158].

Аналізуючи отримані дані нами доведено, що на відміну від рубцевої тканини келоїдів, у гіпертрофічних рубцях разом з деформованими нами визначені основні придатки шкіри – волосяні фолікули, потові і сальні залози із збереженими загальними принципами структурної організації.

У середніх відділах рубця рубцева тканина складалася з горизонтально орієнтованих колагенових волокон, судин, проміжної речовини і клітинних елементів, кількість яких зменшена в порівнянні з верхніми відділами рубця. У нижніх відділах колагенові волокна спостерігалися зібраними в пучки, орієнтованими в горизонтальному напрямі паралельно поверхні шкіри, щільність пучків вища, а міжклітинної речовини менше.

Кількість клітин фібробластичного ряду в гіпертрофічних рубцях визначалася дещо меншою ніж в келоїдному рубці. Незрілих і гігантських форм фібробластів нами виявлено не було. Гемомікросудини в субепідермальному шарі гіпертрофічного рубця були представлені артеріолами, капілярами та венулами. В прилеглій сполучній тканині визначались інфільтрати, утворені скупченнями лейкоцитів.

Через 3 місяці після операції видалення гіпертрофічних рубців у хворих схильних до утворення патологічних рубців, що отримували запропоновану профілактику, вивчення біоптатів шкіри встановило, що епідерміс був стоншений. Епітеліоцити і їх ядра проявляли поліморфізм – розміри і форма були варіабельні. Базальна мембрана на межі із сполучною тканиною виявлялась у вигляді тоненької слабобазофільної смужки, яка мала нерівний хід. Під епітеліальним шаром визначалась молода сполучна тканина, що морфологічно підтверджувалось переважанням клітинного компоненту над волокнистим. Імуногістохімічне вивчення гістологічних зрізів із застосуванням маркерів Кі 67 підтвердило значну проліферативну активність фібробластів.

Через 6 місяців після операції видалення гіпертрофічних рубців у хворих схильних до утворення патологічних рубців, що отримували запропоновану профілактику, при вивченні біоптатів встановлено, що епідерміс мав нормальну товщину, базальна мембрана чітко визначалась на межі із дермою. Дерма була представлена щільно упакованими волокнами колагену, орієнтованими паралельно поверхні шкіри. Кількість фібробластів помітно зменшилась, порівняно із попереднім терміном спостереження. Мігрантні клітини, представлені макрофагами і плазмоцитами, виявлялись периваскулярно. Кровонаповнення судин гемомікроциркуляного русла було нерівномірним – локально виявлялось запустіння в артеріолах і стаз в венулах.

На 9 місяць після операції видалення гіпертрофічних рубців у хворих, схильних до утворення патологічних рубців, що отримували запропоновану профілактику, структурна організація шкіри на місці ушивання рани відповідала будові сформованого нормотрофічного рубця. Епідерміс складався 15-20 шарів клітин, які формували базальний, шипуватий, зернистий і роговий. При імуногістохімічному дослідженні в базальних шарах епідермісу виявлені клітини, які на своїй поверхні експресували

маркер CD 3 та CD 68. Визначені клітини були інтраепітеліальними лімфоцитами і макрофагами.

Таким чином нами було доведено, що через 9-12 місяців після операції видалення гіпертрофічних рубців у хворих схильних до утворення патологічних рубців, що отримували запропоновану профілактику, гістологічна будова шкіри на місці оперативного втручання відповідала структурній організації зрілого нормотрофічного рубця.

При вивченні гістологічної будови та імуногістохімічної характеристики келоїдних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику нами підтверджено характеристику їх морфо-функціонального стану.

Дослідження структурної організації епідермісу встановило його стоншення. Серед клітин визначались нетипові форми для різних шарів епідермісу з високо призматичними клітинами базального шару. У шипуватому шарі виявлялась вакуольна дистрофія і гіпоплазія кератиноцитів та каріопікнотично змінені ядра. На відміну від думки Lookingbill and Marks [160], нами визначалося зменшення шарів зернистого шару до 1-2 з низькою насиченістю гранулами.

Нами були підтверджені дані Slemper A. E. [8] щодо будови субепідермальної зони келоїдних рубців. У хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину нами було визначено згладження епідермальних відростків і дермальних сосочків, мукоїдне набрякання колагенових волокон без наявності епідермальних похідних.

Аналізуючи отримані дані, доведено, що колагенові волокна в зонах росту візуалізуються у вигляді пухких неорієнтованих пучків з незрілими колагеновими волокнами в стадії мукоїдного набрякання. Вияляється їх деяка «розтягнутість» і хаотичність орієнтування у зв'язку з підвищенням тургору тканини через набряк. Разом з товстими зустрічаються і тонкі "комунікаційні волокна". У келоїдних рубцях нами зафіксовано велику

кількість функціонально активних малодиференційованих, юних і патологічних гігантських фібробластів.

На відміну від субепідермальної зони, в середніх відділах рубця відзначалась строката морфологічна картина, зумовлена поєднанням великих регіонів тканини з товстими, хаотично орієнтованими колагеновими волокнами, з вогнищами юної сполучної тканини, локалізованими в товщі рубця і локусами дистрофічних змін і запальних реакцій. Пучки колагену відрізнялися пухкою упаковкою та дезорієнтацією з різною товщиною. У середніх і глибоких шарах рубця нами зафіксовано зменшення кількості клітинних елементів та проміжної речовини із збільшенням морфологічно зрілих форм колагенових волокон. Нами підтверджені дані щодо розповсюдження найбільш масивних пучків колагену – їх найбільша кількість визначена в середній зоні рубця [161].

У рубцевозмінених тканинах келоїдів у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину обмінна ланка гемомікроциркуляторного русла була представлена капілярами – розподільними і функціональними. На відміну від гіпертрофічних рубців, у субепідермальному шарі келоїдів визначалось по 3-5 гемомікросудин капілярного типу в полі зору, в зонах росту - одна судина на 1-3 полів зору, що підтверджує дані аналогічних досліджень [162]. У розподільних капілярах візуалізувався стаз, застійні явища, діapedез еритроцитів в периваскулярну сполучну тканину, що, на нашу думку, є проявом гіпоксії тканин. Просвіти функціональних капілярів формених елементів не містили, деякі знаходились в стані редукції.

Нами підтверджено думку *Hardin J.* [163], що навколо судин іноді виявляється скупчення клітин лімфоцитарно-гістіоцитарного ряду. Для ідентифікації їх клітинного складу нами проведене імуногістохімічне дослідження, яке, на тлі негативних результатів з маркерами CD 3, CD 20 та CD 138, виявило клітини, які експресували на своїй поверхні маркер CD 68 в периваскулярних інфільтратах. Найбільш виражена експресія маркеру Кі 67 була визначена в «зонах росту», що підтверджує наявність вогнищ

розмноження клітин фібробластичного ряду. Нами також доведено, що при великих збільшеннях світлового мікроскопу в безпосередній близькості від судин глибокої сітки виявлялись гігантські багатоядерні клітини, які утворювали групи і також експресували на своїй поверхні маркер CD 68.

На 3 місяць профілактики утворення келоїдних рубців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину за нашою методикою, вивчення біоптатів шкіри встановило стоншення епідермісу. Пошарова будова не визначалась. Клітини і їх ядра проявляли поліморфізм – розміри і форма були варіабельні. Базальна мембрана на межі із сполучною тканиною була відсутньою. При гістологічному дослідженні біоптатів шкіри через 6 місяців у хворих з виявленим поліморфізмом гену еластину визначення шарів клітин в епідермісі не представляло труднощів – навіть роговий шар був сформований 1–2 шарами лусочок. Однак встановлено порушення кератинізації у вигляді вакуольної дистрофії клітин базального і шипуватого шарів.

На 9 місяць профілактики в епідермісі виявлялося зглаження епідермальних відростків, а також явища акантозу з візуалізацією мітотичних фігур в базальному і шипуватому шарах, а на 12 місяць встановлено, що структура шкіри на місці операції відповідала гістологічній організації зрілого гіпертрофічного рубця. При імуногістохімічному дослідженні в епітелії виявлялись клітини, які на своїй поверхні експресують маркер CD 3 та CD 68 і відповідно є інтраепітеліальними Т-лімфоцитами і макрофагами. В субепідермальних і глибоких шарах периваскулярно визначались клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 20 та CD 138, що свідчило про переважання в складі клітинних скупчень В-лімфоцитів і плазмоцитів.

Вивчення гістологічних зрізів гіпертрофічних рубців у хворих з не виявленим поліморфізмом гену еластину встановило, що епідерміс складався з чотирьох шарів клітин – базального, шипуватого, зернистого і рогового. Звертало на себе увагу зглаження сосочків. У субепідермальних відділах гіпертрофічних рубців цих хворих, на відміну від даних BrudnikU. [11], в

сполучній тканині визначались здебільшого фібробласти, а також лімфоцити, мастоцити, плазматичні клітини, макрофаги. У глибоких відділах волокна колагену формували пучки, орієнтовані в горизонтальному напрямі, діаметр їх товщий. Щільність пучків була вищою, ніж в субепідермальній зоні за рахунок зменшення кількості аморфної речовини. Кровоносні судини з класичною будовою стінки виявлялись між пучками рубцевої тканини. Поряд визначались скупчення лейкоцитів.

Проведене імуногістохімічне вивчення гістологічних зрізів гіпертрофічних рубців у хворих з не виявленим поліморфізмом гену еластину встановило, що в епітелії виявлялись клітини, які на своїй поверхні експресують маркер CD 3 та CD 68 і відповідно є інтраепітеліальними Т-лімфоцитами і макрофагами. В периваскулярних інфільтратах в субепідермальних і глибоких шарах визначались клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 20 та CD 138.

Через 3 місяці після операції видалення гіпертрофічних рубців при гістологічному дослідженні біоптатів шкіри встановлено, що товщина епідермісу була невеликою. Але на межі з підлеглою сполучною тканиною виявлялись невисокі сосочки. Поліморфні епітеліоцити формували не чітко виражені шари з нерівним ходом базальної мембрани. При імуногістохімічному дослідженні гістологічних зрізів із застосуванням маркеру Кі 67 встановлена активна проліферація фібробластів в субепідермальних шарах.

На 6 місяць профілактики за запропонованою авторами методикою при вивченні біоптатів установлено, що при нормальній товщині епідермісу, базальна мембрана чітко визначалась на межі із дермою, що не спостерігається при застосування загальноприйнятої методики профілактики, а вже на 9 місяць будова шкіри на місці ушивання рани відповідала структурі сформованого нормотрофічного рубця. В базальних шарах епідермісу виявлені клітини, які на своїй поверхні експресували маркер CD 3 та CD 68. Визначені клітини були інтраепітеліальними лімфоцитами і макрофагами.

Також імуногістохімічне дослідження підтвердило дані гістологічного вивчення і в субепідермальному шар виявлені CD 68-позитивні клітини, які локалізувались периваскулярно, що підтверджується знайденими нами літературними даними *Holness C.L.* [164].

Через 12 місяців після операції у хворих з не виявленим поліморфізмом гену еластину, що отримували запропоновану профілактику, гістологічна будова шкіри на місці оперативного втручання відповідала структурній організації зрілого нормотрофічного рубця.

Після проведення гістологічних та імуногістохімічних досліджень було з'ясовано, що у пацієнтів з виявленим поліморфізмом гену еластину організація рубцевозмінених тканин відповідала загальним принципам будови келоїдних або гіпертрофічних рубців. Характерною особливістю було виявлення в субепідермальних шарах клітин, які експресували на поверхні маркер Кі 67. Після проведеної профілактики у пацієнтів з келоїдними рубцями через 12 місяців спостереження визначені сформовані гіпертрофічні. Імуногістохімічне дослідження встановило присутність в субепідермальних шарах Кі 67 позитивних клітин. У пацієнтів з гіпертрофічними рубцями структура епідермісу відновила до 6 місяця спостереження, а через 9 місяців на місці операції виявлявся зрілий нормотрофічний рубець. Реакція з маркером Кі 67 була негативною.

Визначено, що у пацієнтів з не виявленим поліморфізмом гену еластину виявлялись гіпертрофічні рубці. В субепідермальних шарах імуногістохімічна реакція була позитивною до маркерів CD 20 і CD 138. Після операції сформовані нормотрофічні рубці спостерігались на 6 місяці спостереження на місці гіпертрофічних.

Таким чином, морфологічно доведено, що внаслідок використання запропонованої профілактики нами досягнуто скорочення термінів формування зрілої тканини – за рахунок нормалізації процесів епітелізації і кератинізації (алантоїн і D-пантенол в складі «Дермофібразе»), зменшення явищ набряку аморфної речовини (бодяга) і прискорення відновлення

мікроциркуляції («Ліпін») і запобігання формування келоїдних рубців навіть у пацієнтів, схильних до їх утворення. Діагностичним критерієм виявлення пацієнтів, схильних до утворення патологічних рубців виявлення в складі рубцевої тканини клітин, які на своїй поверхні експресують маркер Кі 67, що було підтверджено і біогенетичними дослідженнями поліморфізму гену еластину.

Для вивчення клінічних показників їх динаміки змін, пацієнти були розбиті на ті групи, що й при морфологічному і імуногістохімічному дослідженні. В першій і другій клінічних групах профілактику утворення патологічних рубців проводилася за запропонованою авторами методикою. Клінічно доведено, що для груп пацієнтів схильних і не схильних до утворення патологічних рубців треба застосовувати різні способи введення препарату «Ліпін».

Після проведених гістологічних та імуногістохімічних досліджень нами зроблено висновок, що електрофорез препарату «Ліпін» не дає в повній мірі позитивної клінічної картини в профілактиці утворення рубцевозмінених тканин, тобто треба використовувати цей препарат шляхом внутрішньорубцевих ін'єкцій з дозами, які пропонуються в практичних рекомендаціях.

При огляді рубцевозмінених тканин хворих, що схильні до утворення патологічних рубців на 3 місяць профілактики, у 6 (33%) пацієнтів спостерігали гіпертрофічний гомогенний рубець, але звертаючи увагу на себе те, що у 8 (45%) пацієнтів визначався гіпертрофічний рубець з вузликами, що свідчить про високий ступінь схильності до утворення патологічних рубців. Ознаки келоїдизації були визначені у 4 (22%) пацієнтів. На 6 місяць профілактики у 10 (56%) пацієнтів відмічено гіпертрофічний гомогенний рубець, але у 4 (22%) пацієнтів спостерігали гіпертрофічний рубець з вузликами, ознаки келоїдизації були визначені у 2 (11%) пацієнтів. Нормотрофічний рубець утворився у 2 (11%) пацієнтів.

Протягом 9 місяців профілактики у 9 (50%) пацієнтів утворився гіпертрофічний гомогенний рубець, у 3 (17%) пацієнтів визначався гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки келоїдизації спостерігалися у 1 (5%) пацієнта, ознаки утворення нормотрофічного рубця у 5 (28%) пацієнтів. Через 12 місяць профілактики у 6 (34%) пацієнтів спостерігали гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 2 (11%) пацієнтів гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки келоїдизації визначалися у 1 (5%) пацієнта, ознаки утворення нормотрофічного рубця відмічені у 9 (50%) пацієнтів.

При дослідженні консистенції рубця на 3 місяць профілактики у 14 (78%) пацієнтів визначалося помірне ущільнення. У 4 (22%) пацієнтів спостерігали виражену індурацію. При огляді в 6 місяць ознаки нормальної консистенції рубця визначалися у 2 (11%) пацієнтів. У 14 (78%) пацієнтів було помірне ущільнення, а у 2 (11%) пацієнтів спостерігали виражену індурацію, що свідчить про ефективність профілактичних заходів, що проводилися.

На момент огляду після 9 місяців профілактики нормальна консистенція рубця спостерігається у 5 (28%) пацієнтів. У 12 (67%) пацієнтів визначалося помірне ущільнення, а у 1 (5%) пацієнтів виражену індурацію. Наприкінці першого року проведення профілактичних заходів ознаки нормальної консистенції рубця нами спостерігалися у 9 (50%) пацієнтів, а у 8 (45%) пацієнтів – помірне ущільнення, а у 1 (5%) пацієнтів визначалася виражена індурація.

При дослідженні кольору рубця на 3 місяць після початку профілактичного лікування ознаки здорової шкіри спостерігали у 6 (33%) пацієнтів. У 8 (45%) пацієнтів визначалася помірна, а у 4 (22%) – виражена еритема. На момент огляду в 6 місяців ознаки здорової шкіри спостерігали у 12 (67%) пацієнтів. У 4 (22%) пацієнтів визначалася помірна еритема, а у 2 (11%) пацієнтів зафіксовано виражену еритему.

Через 9 місяць досліджень групи ознаки здорової шкіри відмічені у 14 (78%) пацієнтів, у 3 (17%) пацієнтів нами зафіксовано помірну, а у 1 (5%) –

виражену еритему. На 12 місяць профілактики ознаки здорової шкіри визначалася у 15 (84%) пацієнтів, у 2 (11%) пацієнтів помірну еритему, а у 1 (5%) пацієнтів виражену еритему.

При дослідженні чутливості рубця нами отримано такі дані. На 3 місяць профілактики ознаки напруженості рубця спостерігали у 14 (78%) пацієнтів, у 4 (22%) пацієнтів відчувався свербіж. Печія та біль не зафіксовані. На момент 6 місяцю профілактики ознаки напруженості рубця спостерігалися без змін, у 14 (78%) пацієнтів, у 2 (11%) пацієнтів відчувався свербіж. Печія та біль серед скарг не встановлені.

При огляді в 9 місяців ознаки напруженості рубця виявлені у 12 (67%) пацієнтів, а 1 (5%) пацієнт відчувався свербіж. Печія та біль нами не спостерігались. На 12 місяць профілактики ознаки напруженості рубця виявлявся у 8 (45%) пацієнтів, 1 (5%) пацієнт скаржився на свербіж. Печія та біль не зафіксовані.

Протягом 3 місяць профілактики ознака першого ступеня складала 14 (78%) пацієнтів. У 2 (11%) пацієнтів не перевищувала $11,9 \text{ мм}^2$, а у 2 (11%) пацієнтів виявляли велику площу (до $18,5 \text{ мм}^2$). На момент 6 місяця профілактики ознака першого ступеню спостерігалася у 16 (89%) пацієнтів. У 2 (11%) пацієнтів нами була зафіксована середня площа ($6,2\text{-}11,8 \text{ мм}^2$). Рубцевозмінених тканин великої площі нами зафіксовано не було.

При огляді в 9 місяців ознака малої площі складала 16 (89%) пацієнтів. У 2 (11%) пацієнтів виявлена середня площа ($6,3\text{-}9,5 \text{ мм}^2$). На 12 місяць профілактики ознака першого ступеню складала 16 (89%) пацієнтів. У 2 (11%) пацієнтів визначали середню площу ($6,1\text{-}9,2 \text{ мм}^2$). На рис. 5.1 наведений графік динаміки зміни клінічних показників утворення рубцевозмінених тканин у пацієнтів 1 групи.

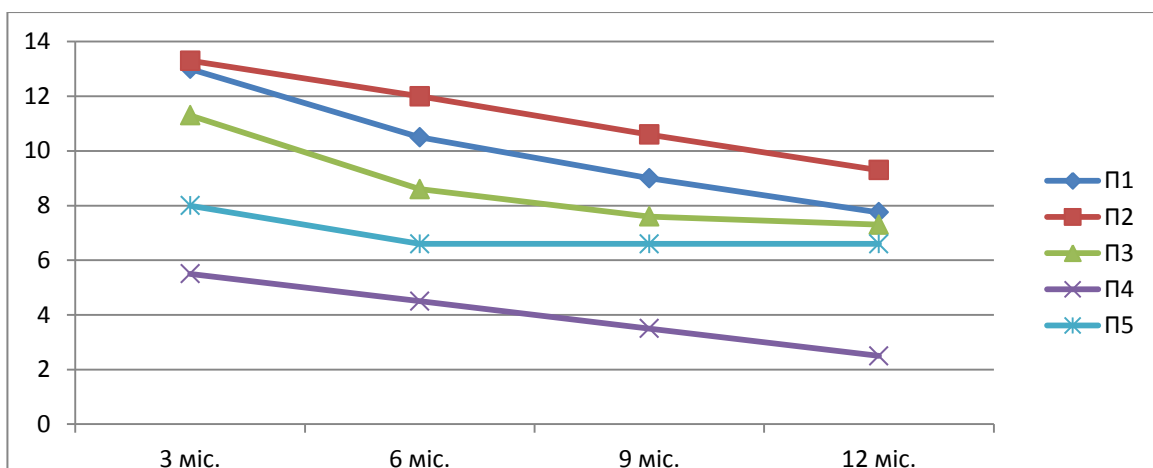


Рис. 5.1 Графічне зображення динаміки змін клінічних характеристик рубцевозмінених тканин хворих 1 групи на різних етапах профілактики.

Спостереження динаміки клінічних змін у пацієнтів, що не схильні до утворення патологічних рубців показало, що на 3 місяць профілактики ознаки утворення нормотрофічного рубця спостерігалися у 9 (45%) пацієнтів, у 9 (45%) пацієнтів – гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 2 (10%) – гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознак келоїдизації нами зафіксовано не було. На момент огляду в 6 місяців ознаки утворення нормотрофічного рубця спостерігались у 11 (55%) пацієнтів, у 8 (40%) пацієнтів – гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 1 (5%) пацієнтів гіпертрофічний рубець з вузликами.

На 9 місяць профілактики ознаки утворення нормотрофічного рубця виявлені у 14 (70%) пацієнтів, у 5 (25%) пацієнтів – гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 1 (5%) – гіпертрофічний рубець з вузликами. При огляді в кінці 12 місяця консервативного лікування ознаки утворення нормотрофічного рубця виявили у 17 (85%) пацієнтів, у 2 (10%) пацієнтів – гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 1 (5%) – гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки келоїдизації не виявлені.

Дослідження зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П2 – консистенція рубця показали, що на момент огляду в кінці 3 місяця профілактики у 9 (45%) пацієнтів спостерігали ознаки нормальної консистенції рубця, у 11 (55%) пацієнтів помірне ущільнення. Ознак

вираженої індурації нами зафіксовано не було. В 6 місяців у 11 (55%) пацієнтів відмічені ознаки нормальної консистенції, у 9 (45%) пацієнтів помірне ущільнення без ознак вираженої індурації рубця.

При огляді на 9 місяць профілактики у 13 (65%) пацієнтів спостерігався ознаки нормальної консистенції, у 7 (35%) пацієнтів – помірне ущільнення. На закінчення 12 місяця консервативного лікування у 17 (85%) пацієнтів спостерігали ознаки нормальної консистенції, у 3 (15%) пацієнтів помірне ущільнення. Ознак вираженої індурації рубця не зафіксовано.

Дослідження показників динаміки зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником ПЗ – колір рубця показало, що на 3 місяць профілактики ознаки здорової шкіри виявлялися у 9 (45%) пацієнтів, у 9 (45%) пацієнтів спостерігалась помірна, а у 2 (10%) – виражена еритема. На 6 місяць проведення профілактичних заходів ознаки здорової шкіри нами спостерігались у 11 (55%) пацієнтів, у 8 (40%) пацієнтів виявлено помірну, а у 1 (5%) пацієнтів – виражену еритему.

При огляді на 9 місяць після початку консервативного лікування ознаки здорової шкіри були зафіксовані у 13 (65%) пацієнтів, у 7 (35%) пацієнтів визначалась помірна еритема. Вираженої еритеми не зафіксовано. Після 12 місяців профілактики ознаки здорової шкіри спостерігались у 17 (85%) пацієнтів, а у 3 (15%) – помірна еритема.

На 3 місяць профілактики зміна параметрів клінічної оцінки рубців за показником П4 – чутливість рубця була такою: ознаки напруженості рубця спостерігали у 11 (55%) пацієнтів. Свербіж, печія та біль не відчувалися. При огляді через півроку ознаки напруженості рубця були зафіксовані у 9 (45%) пацієнтів без суб'єктивних скарг. Під кінець 9 місяця проведення профілактичних заходів ознаки напруженості рубця виявлені у 7 (35%) пацієнтів. Свербіж, печія та біль нами не спостерігались. Після 12 місяців профілактики ознаки напруженості рубця були зафіксовані у 3 (15%) пацієнтів. Суб'єктивні скарги не відмічались.

Дослідження зміни параметрів клінічної оцінки рубців за показником П5 – площа рубця показало, що на 3 місяць профілактики ознака малої площі складала 13 (65%) пацієнтів, у 4 (20%) пацієнтів мали середню площу, а у 3 (15%) пацієнтів – велику площу. В кінці 6-го місяця ознака малої площі була зафіксована у 16 (80%) пацієнтів, у 3 (15%) було виявлено середню площу, а у 1 (5%) пацієнтів спостерігалась площа більша за 12 мм².

Після 9 місяця консервативного лікування ознаки малої площі виявлені у 19 (95%) пацієнтів, у 1 (5%) пацієнтів зафіксовано середню площу. Протягом 12 місяця профілактики ознаки малої площі спостерігали у 19 (95%) пацієнтів, у 1 (5%) пацієнтів середню площу. На рис. 5.2 наведений графік з даними щодо динаміки клінічних змін, що характеризують рубцевозмінені тканини у пацієнтів 2 групи на різних етапах профілактики.

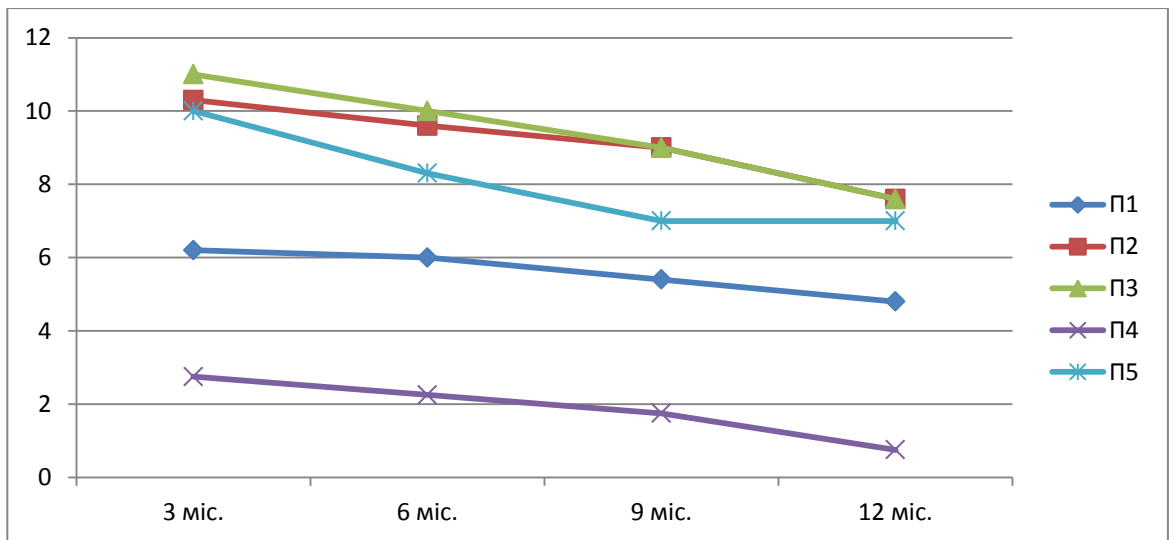


Рис. 5.2 Графічне зображення змін клінічних характеристик рубцевозмінених тканин хворих 2 групи на різних етапах профілактики.

На відміну від двох попередніх, в контрольній групі пацієнтів, що отримували традиційну систему профілактики динаміка клінічних змін суттєво відрізнялася від попередніх. Дослідження показника П1 «тип рубця» завершилося такими результатами: на 3 місяць профілактики ознаки утворення нормотрофічного рубця спостерігалися у 1 (5%) пацієнтів, у 2 (9%) пацієнтів – гіпертрофічний гомогенний рубець, а у 10 (45%) –

гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки келоїдизації відзначалися у 6 (27%) пацієнтів, а виражений келоїд – у 3 (14%) пацієнтів. Через 6 місяців після оперативного втручання ознак утворення нормотрофічного та гіпертрофічного гомогенного рубця не спостерігалось. Гіпертрофічний рубець з вузликами виявлявся у 9 (40%) пацієнтів, ознаки келоїдизації у 8 (37%) пацієнтів, а виражений келоїд – у 5 (23%) пацієнтів.

Навіть після 9 місяця профілактики ознак утворення нормотрофічного та гіпертрофічного гомогенного рубця нами зафіксовано не було. Гіпертрофічний рубець з вузликами виявлявся у 7 (33%) пацієнтів, ознаки келоїдизації – у 9 (40%) пацієнтів, а виражений келоїд – у 6 (27%) пацієнтів. Протягом 12 місяця профілактики ознаки утворення нормотрофічного рубця спостерігалися у 1 (5%) пацієнта, у 4 (18%) пацієнтів був діагностований гіпертрофічний гомогенний рубець, у 5 (22%) – гіпертрофічний рубець з вузликами. Ознаки келоїдизації у 3 (15%) пацієнтів, а виражений келоїд – у 9 (40%) пацієнтів.

На 3 місяць після оперативного втручання досліджуючи показник П2, ознаки нормальної консистенції рубця спостерігалися у 1 (5%) пацієнта, у 12 (55%) пацієнтів виявлялося помірне ущільнення, а у 9 (40%) – виражена індурація. На 6 місяць профілактики ознак нормальної консистенції рубця нами не діагностовано. У 9 (40%) пацієнтів спостерігалось помірне ущільнення, а у 13 (60%) – виражена індурація.

В кінці 9-го місяця утворення рубцевозмінених тканин у 5 (23%) пацієнтів спостерігалось помірне ущільнення, а у 17 (77%) – виражена індурація. Протягом 12 місяця профілактики ознаки нормальної консистенції рубця були визначені у 1 (5%) пацієнтів, у 9 (40%) хворих – помірне ущільнення, а у 12 (55%) – виражену індурацію.

Дослідження параметрів клінічної оцінки рубців за показником П3 показало, що на 3 місяць після оперативних втручань ознаки здорової шкіри спостерігалися у 3 (15%) пацієнтів, у 10 (45%) пацієнтів було визначено помірну еритему, а у 9 (40%) – виражену еритему. На 6-ий місяць ознак

здорової шкіри не діагностувалося. У 9 (40%) пацієнтів визначено помірну, а у 13 (60%) – виражену еритему. Протягом 9 місяців дослідження ознаки здорової шкіри не зафіксовані. У 5 (23%) пацієнтів було діагностовано помірну, а у 17 (77%) – виражену еритему. На 12 місяць утворення рубцевозмінених тканин ознаки здорової шкіри спостерігалися у 1 (5%) пацієнта, у 9 (40%) хворих діагностовано помірну, а у 12 (55%) – виражену еритему.

Досліджуючи клінічні зміни показника П4 на 3-й місяць після оперативних втручань ознаки напруженості рубця спостерігалися у 10 (45%) пацієнтів, 7 (33%) пацієнтів скаржилося на свербіж., 3 (23%) хворих – на печію, а 2 (9%) – на біль. Після 6 місяців профілактики ознаки напруженості рубця нами визначені у 9 (40%) пацієнтів, свербіж виявлений у 8 (37%) хворих, печія – у 3 (14%), а 2 (9%) пацієнтів скаржилося на біль в рубці.

На 9 місяць стандартної профілактики ознаки напруженості рубця виявлені у 8 (37%) пацієнтів, 9 (40%) пацієнтів скаржилося на свербіж, печія спостерігалася у 3 (14%) пацієнтів, а у 2 (9%) – біль. Протягом 12 місяця утворення рубцевозмінених тканин ознаки напруженості рубця виявлялися у 10 (45%) пацієнтів, у 7 (33%) пацієнтів – свербіж, печія було зафіксовано у 3 (13%) пацієнтів, а 2 (9%) хворих скаржилося на біль.

Найбільш несприятливу клінічну картину для подальшого формування патологічного рубця надало дослідження зміни параметрів клінічної оцінки рубців за показником П5. На 3 місяць після проведених оперативних втручань ознаки малої площі складали у 18 (82%) пацієнтів, у 4 (18%) пацієнтів відзначалася середня площа. На шостий місяць стандартної профілактики площа до 5,9 мм² спостерігалася у 20 (91%) пацієнтів, у 2 (9%) було визначено площу в межах від 6 мм² до 11,9 мм².

Протягом 9 місяць профілактики мала площа рубцевозмінених тканин була визначена у 20 (91%) пацієнтів, у 2 (9%) зафіксовано середню площу. Після 12 місяць після оперативних втручань також відмічено збільшення загальної площі рубців, що досліджувалися: мала площа спостерігалася у 20

(91%) пацієнтів, а у 2 (9%) отримані дані знаходилися у межах середньої площі. На рис. 5.3 наведений графік з даними щодо динаміки клінічних змін, що характеризують рубцевозмінені тканини у пацієнтів контрольної групи на різних етапах профілактики.

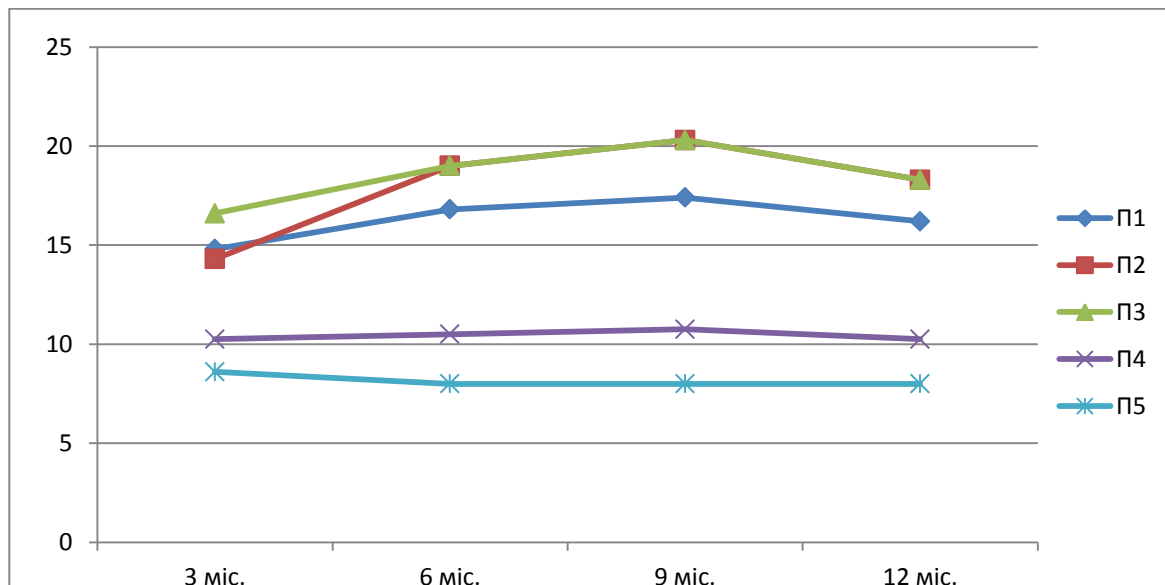


Рис. 5.3 Графічне зображення змін клінічних характеристик рубцевозміненіх тканин хворих контрольної групи на різних етапах профілактики.

Підводячи підсумок, треба наголосити на тому, що патологічний рубець є, перш за все, є косметичним дефектом, яким досить гостро переймаються хворі, враховуючи його локалізацію в ділянках голови та шиї. За нашою думкою, самі по собі призначені профілактичні заходи із динамічною зміною клінічної картини є досить позитивною домінантою, яка покращує психоемоційний стан хворого та сприяє отриманню оптимального результату лікування.

Дослідження, що було проведене містить в собі наукове обґрунтування лікувального ефекту ін'єкцій або електрофорезу препарату «Ліпін» в комбінації з ультрафонофорезом крему «Дермофібразе» в основі якого лежить постійний електричний струм та механічні коливання ультразвуку високої частоти при введенні лецитинів та комплексу препаратів крему «Дермофібразе» в рубцевозмінені тканини шкіри голови та шиї. В зв'язку з

цим виникає потрібність у вирішенні питання впливу на патологічні рубці на ранніх стадіях їх розвитку, ведучою патогенетичною ланкою утворення яким є утворення надмірного позаклітинного матриксу.

Аналізуючи результати проведеного клініко-генетичного дослідження виявлено достовірну залежність між наявністю поліморфного алеля G та підвищеним ризиком утворення патологічних рубців, що науково обґрунтовує поняття «схильність до утворення патологічних рубців». Достовірно доведено дія алантоїну, що входить до складу комплексного препарату «Дермофібразе», який стимулює лейкоцитоз (локальний ефект).

Також проведений аналіз можливих асоціативних зв'язків поліморфізму гену ELN з особливостями клінічних проявів формування патологічної рубцевозміненої тканини та доведено, що у носіїв мутантної алелі G гену еластину зменшена активність процесу регенерації екстрацелюлярного матриксу.

Проведені морфологічні дослідження науково обґрунтували такі клінічні зміни в гіпертрофічних і келоїдних рубцях, що локалізовані в ділянках голови та шиї, надали чітку гістологічну характеристику рубцевозмінених тканин на всіх етапах профілактики у хворих із різним ступенем схильності до її утворення.

Таким чином, порівняльний аналіз даних отриманих гістологічними, імуногістохімічними, біогенетичними та клінічними дослідженнями дозволяє зробити висновок, що стандартні методики профілактики утворення рубцевозмінених тканин у своїй більшості є прикладами симптоматичної профілактики. Аналіз динаміки клінічних змін після застосованого метода профілактики, що пропонується нами, зумовлює, перш за все, патогенетичне лікування, що на остаточному етапі дає оптимальний, як косметичний, так і функціональний результат.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bayat A. Clinical management of skin scarring / A. Bayat, D. A. McGrouther // *Skinmed.* – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 165-173.
2. Mofikoya B. O. Keloid and hypertrophic scars: a review of recent developments in pathogenesis and management / B. O. Mofikoya, W. L. Adeyemo, A. A. Abdus-salam // *Nig. Q. J. Hosp. Med.* – 2007. – Vol. 17, № 4. – P. 134-139.
3. Малыхина Т. В. Лечение и профилактика келоидных рубцов на коже молочной железы после оперативных вмешательств : автореф. дис. на соиск учен. степ канд. мед.наук : спец. 14.01.21 “Стоматология” / Т. В. Малыхина. – Самара, 2000. – 20 с.
4. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматологическая коррекция / О.С. Озерская. // СПб. : Искусство России, 2007. – 224 с.
5. Alster T.S. Hypertrophic scars and keloids; etiology and management / T.S. Alster, E.L. Tanzi // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2003. – № 4. – P. 235–243.
6. Chen M. A. Scar management: prevention and treatment strategies / M. A. Chen, T. M. Davidson // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2005. – Vol. 13, № 4. – P. 242-247.
7. Atiyeh B. S. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods / B. S. Atiyeh // *Aesthetic Plast. Surg.* – 2007. – Vol. 31, № 5. – P. 468-492.
8. Slemper A. E. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management / A. E. Slemper, R. E. Kirschner // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2006. – Vol. 18, № 4. – P. 396-402.
9. Mustoe T. A. International clinical recommendations on scar management / T. A. Mustoe, R. D. Cooter, M. H. Gold [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2002. – Vol. 110, № 2. – P. 560-571.
10. Boutli-Kasapidou R. Hypertrophic and keloidal scars: an approach to poly-therapy // R. Boutli-Kasapidou, A. Tsakiri, E. Anagnostou [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 44, № 4. – P. 324-327.
11. Brudnik U. Therapeutic problems connected with keloid treatment-new treatment possibilities / U. Brudnik, M. Podolec-Rubis, A. Wojas-Pelc // *Przegl Lek.* – 2006. – Vol. 63, № 9. – P. 803-806.
12. Marneros A. G. Keloids—clinical diagnosis, pathogenesis, and treatment options / A. G. Marneros, T. Krieg // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2004. – Vol. 2, № 11. – P. 905-913.
13. Болховитинова Л.А. Келоидные рубцы / Л.А. Болховитинова, М.Н. Павлова. // М. : Медицина, 1977. – 134с.
14. Патент на корисну модель 44539, Україна, МПК А61К 47/48. Спосіб консервативного лікування келоїдних рубців, що локалізовані в ділянці голови та шиї / Аветіков Д. С., Ставицький С. О., Скрипник В. М. - № u 2009 03435; заявл. 10.04.2009; опубл. 12.10.2009, Бюл. № 19.
15. Патент на корисну модель 59649, Україна, МПК G01N 33/00. Спосіб визначення просторової будови еластичних волокон анатомо-томографічних ділянок голови / Аветіков Д. С., Гасюк П. А., Ставицький С. О., Скрипник В.М. - № u 2010 13090; заявл. 04.11.2010; опубл. 25.05.2011, Бюл. №10.
16. Патент на корисну модель 15448 Україна, МПК G01N 33/00. Спосіб профілактики виникнення патологічних рубців, що локалізовані в ділянках голови та шиї після планових оперативних втручань / Аветіков Д. С., Ставицький С. О., Скрипник В. М. - № u 2012 102712; заявл 14.10.2012; опубл. 20.12.2012, Бюл. №11.
17. Ahn S.T. Topical Silicone Gell for the Prevention and Treatment of Hypertrophic Scars / S.T. Ahn, W.W. Monafo, T.A. Mustoe // *Arch. of Surgery.* – 1991. – Vol. 126. – P. 499–504.
18. Berman B. The treatment of hypertrophic scars and keloids / B. Berman, F. Flores // *Eur. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 8, № 8. – P. 591–595.

19. Rawlins J. M. Human scars – comparative histological analysis of collagen deposition in scars of different aetiology / J. M. Rawlins, W. L. Lam, R. Karoo [et al.] // *Wound Repair And Regeneration*. – 2003. – Vol. 11, № 5. – P. 41.
20. Desmouliere A. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar / A. Desmouliere, M. Redard, J. Darby, G. Gabbiani // *Am. J. Pathol.* – 1995. – Vol. 146, № 1. – P. 56-66.
21. Gilman T.H. Silicon esheet for treatment and prevention of hypertrophic scar: a new proposal for the mechanism of efficacy / T.H. Gilman // *Wound Repair and Regeneration*. – 2003. – Vol. 11, № 3. – P. 235-236.
22. Lalonde D.H. The nonvertical scar breast reduction: a minor variation that allows store movement of the inferior pedicle wise pattern T scar / D.H. Lalonde, J. Lalonde, R. French // *Aesthetic. Plast. Surg.* – 2003. – Vol. 27, № 5. – P. 335-344.
23. Montandon D. The contractile fibroblast. Its relevance in plastic surgery / D. Montandon, G. Gabbiani, G.B. Ryan, G. Majno // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1973. – Vol. 52, № 3. – P. 286-290.
24. Быков В.Л. Цитология и общая гистология / В.Л. Быков. // М. : Сотис, 2002. – С. 286-291.
25. Резникова А. Е. Клинико-морфологические особенности лечения, профилактики рубцов лица и шеи у детей : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.27 “Хирургия” / А. Е. Резникова. – М., 1999. – 26 с.
26. Borgognoni L. Hypertrophic scars and keloids: immunophenotypic features and silicone sheets to prevent recurrences / L. Borgognoni, L. Martini, C. Chiarugi [et al.] // *Annals of Burns and Fire*. – 2000. – Vol. 8, № 3. – P. 164–169.
27. Manuskiatti W. Treatment response of keloidal and hypertrophic scars / W. Manuskiatti, R.E. Fitzpatrick // *Archives of dermatology*. – 2002. – Vol. 138, № 9. – P. 1149–1155.
28. Денисенко О.Г. Диференційна діагностика і лікування келоїдних та гіпертрофічних рубців / О.Г. Денисенко, Р.О. Чернышов // *Галицький лікарський вісник*. – 2006. – Т. 13, № 1. – С. 112–115.
29. Шафранов В.В. Келоидные рубцы у детей / В.В. Шафранов, Е.Н. Борхунова, А.В. Таганов, [и др.] // М. : Издательский Дом «Династия», 2006. – 112 с.
30. Brown C.A. The use of silicon gel for treating children's burn scars in Saudi Arabia: a case study / C.A. Brown // *Occup Ther Int*. – 2002. – Vol. 9, № 2. – P. 121–130.
31. Rayner K. The use of pressure therapy to treat hypertrophic scarring / K. Rayner // *J. Wound Care*. – 2000. – Vol. 9. – P. 151–153.
32. Edwin A. Keloids: a 6 year review of the clinical relevance of steroid therapy / A. Edwin, S. Mobin, V. Partha [et al.] // *Abstracts of 12th Congress of the European Burns Association*. – Budapest, 2007. – P. 29.
33. Сибилева К.Ф. Келоидные рубцы, их клиника, лечение, профилактика / К.Ф. Сибилева. – М., 1966. – 104 с.
34. Rochet J.M. Burn scars: rehabilitation and skin care / J.M. Rochet, A. Zaoui // *Revue du praticien*. – 2002. – Vol. 52, № 20. – P. 2258–2263.
35. Ayhan M. Silastic sheet integrated polymethylmetacrylate splint in addition to surgery for commissure contractures complicated with hypertrophic scar / M. Ayhan, M. Gorgu, K.O. Silistreli [et al.] // *Acta Chir. Plast.* – 2004. – Vol. 46, № 4. – P. 132–135.
36. Mostafapour S.P. Tissue expansion and serial excision in scar revision / S.P. Mostafapour, C.S. Murakami // *Facial Plastic Surgery*. – 2001. – Vol. 6, № 2. – P. 245–251
37. Van Loey N.E. Psychopathology and psychological problems in patients with burn scars: epidemiology and management / N.E. Van Loey, M.J. Van Son // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2003. – Vol. 4 – P. 245–272.
38. Rusciani L. Cryotherapy in the treatment of keloids / L. Rusciani // *J. Drug. Dermatol.* – 2006. – Vol. 5, № 7. – P. 591–595.

39. Eberlein A. Laser treatment of post-burn scars: potentials and limitations // A. Eberlein, H. Schepler, G. Spilker [et al.] // *Burns* – 2005. – Vol. 31, № 1. – P. 15–24.
40. Reno F. Effects of mechanical compression on hypertrophic scars / F.Reno, P. Grazianetti, M. Cannas // *Burns* – 2001. – Vol. 27, № 3. – P. 215–218.
41. Langer K. On the anatomy and physiology of the skin / K. Langer // *Brit. J. of Plast. Surg.* – 1978. – Vol. 31. – P. 3–8, 93–106, 185–199, 273–278.
42. Харламова М. Н. Анатомия и морфология человека : Учебно–методическое пособие / М. Н. Харламова, Н. В. Икко. – Мурманск : МГПУ, 2006. – 46 с.
43. Серов В. В. Соединительная ткань / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М. : Медицина, 2002. – 194 с.
44. Tanseth K.A. Keloids and hypertrophic scars/ K.A. Tanseth // *Tidsskrift for den norske lægeforening*. – 2003. – Vol. 123, № 21. – P. 3033–3035.
45. Озерская О. С. Патогенетическое обоснование новых методов терапии рубцов : автореф. дисс. на соиск учен. степ. д. мед. н. : спец. 14.00.11 “кожные и венерические болезни” / О. С. Озерская. – СПб., 2002. – 38 с.
46. Белозерская Ю.А. Комплексный подход к терапии больных со спонтанно образовавшимися келоидами / Ю.А. Белозерская, Т.В. Святенко, Н.И. Ющишин // *Дерматология. Косметология. Сексопатология*. – 2004. – №1–2. – С. 153–155.
47. Connell P.G. Treatment of keloid scars with pulsed dye lasers and intralesional steroid / P.G. Connell, C.C. Harland // *J. Cutan. Laser. Ther.* – 2000. – Vol. 2. – P. 147–150.
48. Герасименко М.И. Различные подходы к использованию ультрафонофореза при рубцах / М.И. Герасименко, В.Г. Зенгер, Ж.И. Усова // *Вопросы курортологии, физиотерапии, лечебной физкультуры*. – 2002. – Т 2. – С. 36–38.
49. Герасименко М.Ю. Контрактубекс и физические факторы в комплексном лечении рубцовых деформаций / М.Ю. Герасименко, Е.В.Филатова, В.А. Стучилов // *Сб. науч. тр. II съезда комбустиологов России*. – М., 2008. – С. 187–188.
50. Белоусов А.Е. Пластическая хирургия рубцов: возможности и проблемы / А.Е. Белоусов // *Эстетическая медицина*. – 2005. – №4. – С. 145–152.
51. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция / А.Е. Белоусов. // СПб. : Командор-SPB, 2005. – 128 с.
52. Евтеев А.А. Изучение эффективности повязок климатекс в лечении пострадавших от ожогов / А.А. Евтеев, Н.Б. Малютина, А.В.Кальянов [и др.] // *Сб. науч. тр. I съезда комбустиологов России*. – М., 2008. – С. 127–128.
53. Слесаренко С.В. Оценка эффективности компрессионной терапии у пациентов с послеожоговыми рубцами / С.В. Слесаренко, П.А. Бадюл // *Хірургія України*. – 2006. – №2 (18). – С. 47–53.
54. Argirova M. Application of silicone sheets for prevention of hypertrophic scars after burns in children / M. Argirova, O. Hadliiski // *Abstracts of 12th Congress of the European Burns Association: Budapest, 2007*. – P.48.
55. Chernoff W.G. The efficacy of topical silicone gel elastomers in the treatment of hypertrophic scars, keloid scars, and post-laser exfoliation erythema / W.G. Chernoff, H. Cramer, S. Su-Huang // *Aesthetic plastic surgery*. – 2007. – Vol. 31, № 5. – P. 495–500.
56. Van der Kerkhove E. Silicones in the rehabilitation of burn scars: a review and overview/ E. Van der Kerkhove // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2008. – Vol. 33, № 5. – P. 578–586
57. So K. Effects of enhanced patient education on compliance with silicone gel sheeting and burn scar outcome: a randomized prospective study / K. So, N. Umraw, J. Scott [et al.] // *J. Burn. Care Rehabil.* – 2003. – Vol. 24, № 6. – P. 411–417.
58. Suetake T. Effects of silicone gel sheet on the stratum corneum hydration / T. Suetake, S. Sasai, Y.X. Zhen [et al.] // *Brit. J. Plast. Surg.* – 2000. – Vol. 53, № 6. – P. 503–507.

59. Karakoz H. Comparison of efficacy of silicone gel sheeting, and topical onion extract including heparin and allantoin for the treatment of postburn hypertrophic scars / H. Karakoz, F. Yuksel, E. Ulkur [et al.] // *Burns*. – 2009. – Vol. 9. – P. 132–141.
60. Colla C. Silicone and pressure treatment for recurrent ear keloids / C. Colla, E.V. Kerckhove, K.J. Gorissen [et al.] // *Abstracts of 12th Congress of the European Burns Association*. – Budapest, 2007. – P. 83.
61. Momemi M. Effects of silicone gel on burn scars / M. Momemi // *Burns*. – 2008. – Vol. 7. – P. 839–843.
62. Фисталь Н.Н. Рубцовые деформации и контрактуры / Э.Я. Фисталь, Г.Е. Самойленко // *Пластическая хирургия*. – Донецк : «Вебер», 2008. – С. 136–162.
63. Мишалов В.Г. Проблемы диагностики и лечения патологических рубцов / В.Г. Мишалов, В.В. Храпач, И.А. Назаренко [и др.] // *Хирургия Украины*. – 2008. – № 4 (28). – С. 109–114.
64. Calefft E. Les cicatrices hypertrophiques et cheloides dans les brulures: traitement chirurgical / E. Calefft, A. Bocchi, G. Montacchini [et al.] // *Burns*. – 1993. – Vol. 6, № 4. – P. 255–263.
65. Loladze M. Use of bilidase for the treatment of hypertrophic postburn cicatrices / M. Loladze // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 139, № 1. – P. 98–100.
66. Macintyre L. Pressure garment for use in the treatment of hypertrophic scars / L. Macintyre, M. Baird // *Burns*. – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 10–15.
67. Nacini F.F. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophy scars / F.F. Nacini, J. Najafian, K. Ahmadvour // *Dermatol. Surg.* – 2008. – Vol. 32, № 8. – P. 1023–1029.
68. Гамкрелидзе Л. Н. Хирургическое лечение послеожоговых рубцовых деформаций лица : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 “Стоматология” / Л. Н. Гамкрелидзе. – М., 1999. – 30 с.
69. Berman V. Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children / V. Berman, H.H. Viero, S. Amini [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2008. – Vol. 19, № 4. – P. 989–1006.
70. Alster T.S. Hypertrophic scars and Keloids: etiology and management / T.S. Alster, E.L. Tanzi // *Am. J. Clin. Dermat.* – 2003. – Vol. 4. – P. 235–243.
71. Argirova M. Non-operative treatment of hypertrophic scars and keloids after burns in children / M. Argirova, O. Hadliiski, A. Victorova // *Annals of burns and Fire Disasters*. – 2006. – Vol. 19. – P. 113–117.
72. Осипов А.А. К вопросу о патогенезе и биомоделировании келоидных рубцов / А.А. Осипов, П.Н. Суворова, П.Н. Трубников // *Детская хирургия*. – 2001. – № 4. – С. 34–36.
73. Gold M.H. The role of CICA-CARE in preventing scars following surgery: a review of hypertrophic and keloid scar treatments / M.H. Gold // *Oral presentation at the American Academy of Dermatology*. – San Francisco, 2000. – P. 34.
74. Indik Z. Alternative splicing of human elastin mRNA indicated by sequence analysis of cloned genomic and complementary DNA / Z. Indik, H. Yeh, N. Ornstein-Goldstein [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1987. – Vol. 84. – P. 5680–5684.
75. Бархударова Н.Р. Оценка эндотелиальной дисфункции периферических артерий и структурных изменений сосудистой стенки у детей с послеожоговыми рубцовыми деформациями и контрактурами суставов / Н.Р. Бархударова, И.В. Бурков, А.В. Трусов // *Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России*. – М., 2008. – С. 183–184.
76. Сарыгин П. В. Хирургическое лечение последствий ожогов шеи и лица : автореф. дис. на соиск. учен. степени д. мед. н. : спец. 14.00.27 “Хирургия” / П. В. Сарыгин. – М., 2005. – 38 с.
77. Curran M.E. The elastin gene is disrupted by a translocation causing supra-aortic stenosis / Curran M.E., Atkinson D.L., Ewart A.K., [et al.] // *Cell*. – 1993. – Vol. 73. – P. 159–168.

78. A.K. Ewart Supravalvular aortic stenosis associated with a deletion disrupting the elastin gene / A.K. Ewart, W. Jin, D. Atkinson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 93. – P. 1071-1077.
79. Tassabehji M. Elastin: genomic structure and point mutations in patients with supravalvular aortic stenosis / M. Tassabehji, K. Metcalfe, D. Donnai [et al.] // *Read. P. Hum. Mol. Genet.* – 1997. – Vol. 6. – P. 1029-1036.
80. Ruigrok Y.M. Association of polymorphisms and haplotypes in the elastin gene in Dutch patients with sporadic aneurysmal subarachnoid hemorrhage / Y.M. Ruigrok, U. Seitz, S. Wolterink [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 2064–2068.
81. Cho M. H. Analysis of Exonic Elastin Variants in Severe, Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. H. Cho, D. M. Ciulla, B. J. Klanderman [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 40, № 6. – P. 751–755.
82. Graul-Neumann L. M. Highly variable cutis laxa resulting from a dominant splicing mutation of the elastin gene / L. M. Graul-Neumann, I. Hausser, M. Essayie [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2008. – Vol. 146, № 8. – P. 977-983.
83. Rodrigues C. J. Elastin (ELN) gene point mutation in patients with inguinal hernia / C. J. Rodrigues, J. H. Yoo, A. J. Rodrigues Jr. // *Gen. and Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 29, № 1. – P. 45-46.
84. Järveläinen H. Extracellular Matrix Molecules: Potential Targets in Pharmacotherapy / H. Järveläinen, A. Sainio, M. Koulu [et al.] // *Pharm. Reviews.* – 2009. – Vol. 61, № 2. – P. 198-223.
85. Wight T. N. The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis / T. N. Wight, S. Potter-Perigo // *Am. J. of Physiol.* – 2011. – Vol. 301, № 6. – P. 950-955.
86. Martin D. Changes in subjective vs objective burn scar assessment over time: oes the patient agree with what we think / D. Martin // *J. Burn. Care. Rehabil.* – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 239–244.
87. Kamath N.V. A light microscopic and immunohistochemical evaluation of scars / N.V. Kamath, A. Ormsby, W.F. Bergfeld [et al.] // *J. Cutan. Pathol.* – 2002. – Vol. 29, № 1. – P. 27–32.
88. Puzey G. The use of pressure garment on hypertrophic scars / G.J. Puzey // *Tissue Viability.* – 2002. – Vol. 12, № 1. – P. 11–15.
89. Silfer R. Subdermabrasion in the treatment of post-burn facial hypertrophy scars / R. Silfer, A. Amir, M. Feinmesser [et al.] // *Aesth. Plast. Surg.* – 2002. – Vol. 26, № 2. – P. 139–141.
90. Даценко Б.М. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Б.М. Даценко. – К. : Здоров'я, 1995. – 384 с.
91. Пономаренко Г.Н. Физиотерапия в косметологии / Г. Н. Пономаренко. –СПб. : ВМедА, 2002. 356 с.
92. Соболева И. В. Обоснование тактики лечения детей с послеожоговыми рубцами кожи : автореф. дис. на соиск. учен. степени д. мед. н. : спец. 14.00.27 “Хірургія” / И. В. Соболева. – М., 2007. – 26 с.
93. Константинова Н.В. Влияние взаимодействия фибробластов и кератиноцитов на секрецию интерлейкина-8 / Н.В. Константинова, М. Дювик // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 1996. - № 2. – С. 181–184.
94. Peura M. Fibroblast cell nemosis induces keratinocyte wound healing / M. Peura, J. Bizik, A. Harjula [et al.] // *Abstracts of 12th Congress of the Europ. Burns Assoc.* – Budapest, 2007. – P. 39.
95. Бархударова Н.Р. Лечение детей с послеожоговыми рубцовыми контрактурами суставов верхних и нижних конечностей / Н.Р. Бархударова, И.В. Бурков, А.В. Трусов // *Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России.* – М., 2008. – С. 182–183.
96. Дмитриев Д.Г. Использование тепловизионного контроля при консервативном лечении послеожоговых рубцов и контрактур дистракционным методом / Д.Г.

- Дмитриев, М.А. Прилучный // Мат. симпозиума по консервативному лечению рубцов. – М., 2000. – С. 29–30.
97. Соболева И.В. Клинико-инструментальная диагностика типа рубца у ожоговых реконвалесцентов / И.В. Соболева, Л.И. Будкевич, Л.В. Шурова [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – №5. – С. 59–64
98. Алексеев А.А. Роль и место компрессионной терапии в лечении и профилактике послеожоговых рубцов / А.А. Алексеев, О.А. Кудзоев, Б.В. Шмелькин [и др.] // Мат. Всерос. науч.-практ. конф. по проблеме термических поражений. – Челябинск, 1999. – С. 215–217.
99. Шаробаро В.И. Сроки и этапность лечения послеожоговых рубцовых деформаций / В.И. Шаробаро, В.Ю. Мороз, Л.Н. Глабай [и др.] // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России. – М., 2008. – С. 207–208.
100. Фисталь Э.Я. Профилактика и лечение злокачественных опухолей на ожоговых рубцах / Э.Я. Фисталь Р.И. Мачуха, Н.Н. Фисталь // Матер. III Съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – С. 286.
101. Шаповалов С.Г. Послеожоговая кожно-рубцовая деформация области шеи / С.Г. Шаповалов, Е.П. Сухопарова // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России. – М., 2008. – С. 206–207.
102. Козинець Г.П. Комбустиологія : Підручник / Г.П. Козинець, Г.Є. Самойленко, Н.М. Фісталь [и др.] // К. : «Інтерлінк», 2004. – 184 с.
103. Кругликов Г. Г. Дифференцировка фибробластов в процессе коллагенообразования / Г. Г. Кругликов, В. Д. Арутюнов, Ю. Д. Бацура [и др.] // Онтогенез. – 2008. – № 8. – С. 186–190.
104. Ялалова Г.И. Гальваногрязелечение больных, перенесших ожоговую травму, в санатории «Карагай» республики Башкортостан / Г.И. Ялалова, С.С. Куватов // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России. – М., 2008. – С. 211–212.
105. Grishkevich V.M. The post burn elbow medical flexion scar contracture treatment with trante-flap / V.M. Grishkevich // Burns. – 2008. –Vol. 10. – P. 115–119.
106. Сарыгин П.В. Использование рубцовоизмененных тканей в лечении тотальных послеожоговых контрактур шеи / П.В. Сарыгин, В.Ю. Мороз, Н.А. Ваганова [и др.] // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России. - М., 2008. – С. 197–199.
107. Greenhalgh D.G. Consequences of excessive scar formation: dealing with the problem and aiming for the future / D.G. Greenhalgh // Wound Repair Regen. – 2007. – Vol. 15 – P. 2–5.
108. Щеголев А.И. Сравнительное морфологическое (радиоавтографическое) изучение келоидного и гипертрофического рубцов / А.И. Щеголев, П.В. Сарыгин, Е.Г. Колошюяв // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России. – М., 2008. – С. 209–211.
109. Липшиц Р. У. Межклеточное взаимодействие в раневом процессе / Р. У. Липшиц, Т. В. Звягинцева // Клини. аспекты теор. мед. – 1999. – № 4. – С. 120–123.
110. Lee W.J. HSP 70 and its effect on expression matrix metalloproteinase-2, 9on the keloid / W.J. Lee, J.E. Lee // Abstracts of 12th Congress of the European Burns Association. – Budapest, 2007. – P. 55.
111. Peled Z. M. Matrix metalloproteinases and the ontogeny of scarless repair: the other side of the wound healing balence / Z. M. Peled, E. D. Phelps, D. L. Updike [et al.] // Plast. and Reconstr. Surg. – 2002. – Vol. 110. – P. 801–811.
112. Hateri F. Extended vertical trapetinsfasciocutaneous flap in face and neck burn scar reconstruction / F. Hateri, B. Naghibradeh, M. Peghment [et al] // Ann. Plast Surg. – 2008. – Vol. 61, № 4. – P. 441–446.
113. Gargani A. Topical tamoxifen therapy in hypertrophic scars or keloid in burns / A.Gargani, M.Warde, F.Furtado [et al.] // Arch. Dermatol. Res. – 2009. – Vol. 7. – P. 123.

114. Messadi D. Expression of apoptosis-associated genes by human dermal scar fibroblasts / D. Messadi, A. Le, S. Bergs [et al] // *Wound Repair and Regeneration*. – 1999. – Vol. 7. – P. 511–517.
115. Funayama E. Keratinocytes promote proliferation and inhibit apoptosis of the underlying fibroblasts: an important role in the pathogenesis of keloid / E. Funayama, T. Chodon, A. Oyama, T. Sugihara // *J. of Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 121, № 6. – P. 1326–1331.
116. Marneros A. G. Genome Scans Provide Evidence for Keloid Susceptibility Loci on Chromosomes 2q23 and 7p11 / A. G. Marneros, E. C. Norris, S. Watanabe [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 1126–1132.
117. Boyce D.E. The use of ADCON- T/N glycosaminoglycan gel in the revision of tethered scars / D.E. Boyce, G. Bantick, M.S. Murison // *Plast. Surg.* – 2000. – Vol. 53. –P. 403–405.
118. Lee J.H. Effects of interferon- $\alpha\beta$ on keloid treatment/ J.H. Lee, S.E. Kim, A.V. Lee // *Int. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 183–186.
119. Kwon S.D. Treatment of scars with a pulsed Er: IAG / S.D. Kwon, I.C. Kye // *J. Cutan. Laser. Ther.* – 2000. – Vol. 2, № 1. – P. 27–31.
120. Monstrey S. Two years of experience with a product based on aloe vera for hydration of burn scars / S. Monstrey, A. Pirayesh, K. Vermeersch [et al] // *Abstr. of 12th Congress of the Europ. Burns Assoc.* – Budapest, 2007. – P. 68.
121. Алексеев А.А. Профилактика и лечение послеожоговых рубцов гелем «Контрактубекс» / А.А. Алексеев, В.А. Лавров, М.Г. Лагвилава // *Мат. симпозиума по консервативному лечению рубцов.* – М., 2000. – С. 6–10.
122. Poston J. The use of silicone gel sheeting in the management of hypertrophic and keloid scars / J. Poston // *J. Wound Care.* – 2000. – Vol. 9. – P. 10–16.
123. Владимирова О.В. Комплексный подход к первичной профилактике и лечению избыточного рубцеобразования у ожоговых больных / О.В. Владимирова, П.М. Лаврешин, А.А. Тотфалушин // *Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России.* – М., 2008. – С. 185–187.
124. Wolman M. Polarized light microscopy in the study of collagen and reticulin / M. Wolman, F. H. Kasten // *Histochem.* – 2006. – Vol. 85. – P. 41–49.
125. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. // М. : Медицина, 1990. – 384с.
126. Kumar K. In situ irradiation of keloid scars with Nd: YAG laser / K. Kumar, B.S. Kapoor, P. Rai [et al.] // *J. Wound Care.* – 2000. – Vol. 9, № 5. – P. 213–215.
127. Feng C.H. Free medial thin ptrolaor flap for reconstruction of the dynamic and static complex burn scar contracture / C.H. Feng, J.V. Yang, C.Y. Chang [et al] // *Burns.* – 2009. –Vol. 10. – P. 567–573.
128. Anzarut A. The effectiveness of pressure garment therapy for the prevention of scar / A. Anzarut // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2008. – Vol. 33, № 5. – P. 578–586.
129. Musgrave M.A. The effect of silicone gel sheets on perfusion of hypertrophic burn scars / M.A. Musgrave, N. Umraw, J.S. Fish [et al.] // *J. Burn. Care. Rehabil.* – 2002. –Vol. 23, № 3. – P. 208–214.
130. Назарова Л. В. Регуляция регенерации / Л. В. Назарова, Г. Л. Билич // *Морфология.* – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 87.
131. Куприянов В. В. Ангиогенез. Образование, рост и развитие кровеносных сосудов / В. В. Куприянов, В. А. Миронов. – М. : Квартет, 2003. – 170 с.
132. Белоусова И.П. Фармакологическая регуляция окислительного гомеостаза при гипоксическом синдроме / И.П. Белоусова, Е.Ю. Бибик // *Проблеми військової охорони здоров'я : Зб. наук. праць Укр. військ.-мед. академії. Вип. 7 : за ред. проф. В.Я. Білого.* – К., 2000. – С. 473–477.

133. Коробов В.М. Вплив гіпоксичної гіпоксії на кисневозв'язувальні властивості гемоглобінів щурів і напівводних амніот / В.М. Коробов // Експер. та клін. фізіологія і біохімія. – 2001. – №1 (13). – С.38–41.
134. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции / Л.Д. Лукьянова // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М. : Наука, 1989. – С. 11–44.
135. Ярыгин Н. Е. О проявлении роста кровеносных сосудов в пренатальном онтогенезе и при репаративной регенерации / Н. Е. Ярыгин, А. В. Кораблев // III съезд анатомов, гистологов, эмбриологов Рос. Федерации : тез. докл. – 2007. – С. 239.
136. Liopoulos O. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein / O. Liopoulos, A. P. Levy, C. Jiang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – Vol. 93. – P. 1055–1059.
137. Finkel T. Reactive oxygen species and signal transduction / T. Finkel // IUBMB Life. – 2001. – Vol. 52, № 1–2. – P. 3–6.
138. Hsu Y.C. Induction of TIMP-1 and HSP47 synthesis in primary keloid fibroblasts by exogenous nitric oxide / Y.C. Hsu, L.F Wang, Y.W. Chien, W.R. Lee // J. Dermatol. Sci. – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 37–44.
139. Hsu Y.C. Exogenous nitric oxide stimulated collagen type I expression and TGF-beta1 production in keloid fibroblasts by a cGMP-dependent manner/ Y.C. Hsu, M.S Hsiao, Y.W. Chien, W.R. Lee // J. Nitric Oxide: biology and chemistry. – 2007. – Vol. 16, № 2. – P. 258–265.
140. Аветіков Д.С. Профілактика патологічних рубців обличчя та шиї / Д.С.Аветіков, В.М.Скрипник // Вісник проблем біології та медицини. – 2012. – Т. 1 (96), Вип. 4. – С. 32-35.
141. Паліюк В.П. Застосування судами України Конвенції про захист прав людини та основних свобод. — К. : Фенікс, 2004. — 263 с.
142. Європейський суд з прав людини. Базові матеріали. Застосування практики. — К. : Український Центр Правничих Студій, 2003. - 582 с.
143. Європейська конвенція з прав людини: основні положення, практика застосування, український контекст : за ред. О.Л. Жуковської. — К. : ЗАТ «ВІПОЛ», 2004. — 960 с.
144. Compatibility of Ukrainian law and practice the Requirements of the European Convention on human rights (Articles 3, 5, 6, 10, 13 and 1 and 3 of Protocol No 1). : Prepared by M. Buromenskiy, A. Serdiuk, A. Tolochko [et al.]. – K. and Strasbourg, 2001. – 177 p.
145. Кошелева И. В. Оценка эффективности озонотерапии при экземе по показателям свободнорадикального окисления / И. В. Кошелева, О. Л. Иванов, Ю. В. Обухов, А. Г. Куликов // Тез. докл. 4 Всерос. науч. - практ. конф. – Н. Новгород, 2006. – С. 110 – 111.
146. Фисталь Э.Я. Наш опыт применения косметического крема «Дермофибразе» в профилактике и лечение гипертрофических рубцов у обожжённых / Э.Я. Фисталь, Н. Фисталь, С. Пирс // Гистохимия теоретическая и прикладная. – М. : Издательство иностранной литературы, 1962. – 962 с.
147. Акуленок М. В. Введение в процессы интегральных микро - и нанотехнологий : учеб. пособие для вузов / М. В. Акуленок, В.М. Андреев // Т. 2. – БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. - 252 с.
148. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н.Лапач, А. В.Чубенко, П. Н. Бабич– К. : Морион, 2000. – 320 с.
149. Ермалаев О. Ю. Математическая статистика для психологов / О. Ю. Ермалаев. – М. : Московский психолого-социальный институт : Флинта, 2004. – 336 с.

150. Новиков Д. А. Статистические методы в педагогических исследованиях / Д. А. Новиков. – М. : МЗ-Пресс, 2004. – 67 с.
151. В. А. Попков Методология педагогического исследования и дидактика высшей школы / В. А. Попков, А. В. Коржуев. – М. : Изд-во МГУ, 2000. – 184 с.
152. Скрипник В.М. Генетичне обґрунтування профілактики післяопераційних патологічних рубців на обличчя та шиї / В.М. Скрипник, Д.С. Аветіков // Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична наука в практику охорони здоров'я - 2012», 23 листопада 2012 р. - Полтава, 2012. – С. 9.
153. Chung G. G. Vascular endothelial growth factor, FLT-1, and FLK-1. Analysis in a pancreatic cancer tissue microarray / G. G. Chung, H. H. Yoon, M. P. Zerkowski // Cancer (Philad.). – 2006. – Vol. 106, № 8. – P. 1677–1684.
154. Roques C. The use of corticosteroids to treat keloids: a review / C. Roques, L. Teot // Int. J. Low. Extrem. Wounds. – 2003. – Vol. 7, № 3. – P. 137–145.
155. Скрипник В.М. Поліморфізм G28197A>G гену еластину визначає схильність до утворення патологічних рубців / В.М. Скрипник, І.П. Кайдешев, О.А. Шликова, Д.С. Аветіков // Проблеми екології і медицини. – Т. 16, № 5-6 – С. 61-64.
156. Скрипник В.М. Морфофункціональне обґрунтування профілактики післяопераційних патологічних рубців обличчя та шиї / В.М. Скрипник, Д.С. Аветіков, Г.А. Єрошенко // Світ медицини та біології. – № 4. – С. 96-98.
157. Скрипник В.М. Морфофункціональне обґрунтування профілактики післяопераційних келоїдних рубців обличчя та шиї / В.М. Скрипник, Д.С. Аветіков, Г.А. Єрошенко // Світ медицини та біології. – № 1. – С. 85-87.
158. Reid R. R. Inhibition of procollagen C-proteinase reduces scar hypertrophy in a rabbit model of cutaneous scarring / R. R. Reid, J. E. Mogford, R. Butt // Wound Repair. Regen. – 2006. – Vol.14, № 2. – P. 138-141.
159. Gilman T.H. Silicone sheet for treatment and prevention of hypertrophic scar: a new proposal for the mechanism of efficacy / T.H. Gilman // Wound Repair Regen. – 2003. – Vol. 11, № 3. – P. 235-236.

Підписано до друку 21.02.14 р. Формат 60x90/16
Папір офсетний. Друк – різнографія.
Гарнітура Times New Roman.
Наклад 500 примірників. Зам. № 78

Надруковано у СПДФО Гаража М.Ф.
Свідоцтво № 1959605176 від 04.12.2006 р.
36029, м. Полтава, вул. Шведська, 20-Б.