

АВЕТІКОВ Д.С., СТАВИЦЬКИЙ С.О.

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ  
ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО  
ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ,  
ЩО ЛОКАЛІЗОВАНІ В ДІЛЯНКАХ  
ГОЛОВИ ТА ШИЇ**

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

АВЕТІКОВ ДАВИД СОЛОМОНОВИЧ  
СТАВИЦЬКИЙ СТАНІСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ  
ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО  
ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ,  
ЩО ЛОКАЛІЗОВАНІ В ДІЛЯНКАХ  
ГОЛОВИ ТА ШИЇ**

Полтава – 2013

УДК [616.716+617.52]-003.92-08

ББК 56.6+54.57

К 19

РЕЦЕНЗЕНТИ:

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

*Рекомендовано до друку Вченою радою ВДНЗУ «УМСА». Протокол № 1, від 4 вересня 2013 р.*

Аветіков Д.С., Ставицький С.О.

Клініко-генетичне та морфологічне обґрунтування профілактики утворення післяопераційних патологічних рубців голови та шиї : монографія / Аветіков Д.С., Ставицький С.О. – Полтава: 2013, 94 с.

УДК [616.716+617.52]-003.92-08

У монографії наведене теоретичне обґрунтування і практичне вирішення наукової проблеми – підвищення ефективності патогенетичного лікування келоїдних і гіпертрофічних рубців голови та шиї, за рахунок розробки та впровадження лікувально-діагностичних алгоритмів, заснованих на урахуванні конституційних, біохімічних і морфологічних особливостей голови та шиї людини. Для щелепно-лицевих і пластичних хірургів, хірургів-стоматологів, оториноларингологів, топографо-анатомів, анатомів, гістологів  
ISBN 978-922-182-179-1

Аветіков Д.С., Ставицький С.О., 2013

## ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
<b>ВСТУП.....</b>	<b>6</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА ТА ДІАГНОСТИКА ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ ГОЛОВИ ТА ШИЇ</b>	
Сучасні погляди на етіологію, патогенез та основні клінічні прояви патологічних рубців	
Загальна характеристика морфологічної будови патологічних рубців залежно від типу рубцевої тканини	
Сучасні погляди на лікування патологічних рубців, що локалізовані в ділянках голови та шиї	
<b>РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК ДОСЛІДЖЕННЯ....</b>	<b>25</b>
Характеристика досліджуваного контингенту	
Біохімічні методи дослідження NO-ергічної системи шкіри	
Морфологічне дослідження келоїдних і гіпертрофічних рубців голови та шиї	
Використання спіральної комп'ютерної томографії для візуалізації розвитку та розміщення патологічних рубців	
Визначення площі рубцевих тканин	
Статистичні методи дослідження	
<b>РОЗДІЛ 3. ГІСТОТОПОГРАФІЧНА БУДОВА КЕЛОЇДНИХ І ГІПЕРТРОФІЧНИХ РУБЦІВ ГОЛОВИ ТА ШИЇ.....</b>	<b>37</b>
Гістохімічні та імуногістохімічні особливості не пошкодженої шкіри голови	
Гістохімічні та імуногістохімічні особливості келоїдних рубців	
Гістохімічні та імуногістохімічні особливості гіпертрофічних рубців будови та формування гіпертрофічних рубців	
<b>РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО – БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ІЗ КЕЛОЇДНИМИ ТА ГІПЕРТРОФІЧНИМИ РУБЦІЯМИ...53</b>	

NO-синтазна активність рубцевозміненої шкіри

Клінічна характеристика келоїдних та гіпертрофічних рубців, що локалізовані в ділянках голови та шиї

**РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО – БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА ДО ОПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ.....61**

NO-ергічна система рубцевозміненої шкіри при традиційному лікуванні

Клінічна характеристика рубцевозміненої шкіри при традиційному лікуванні

NO-ергічна система рубцевозміненої шкіри із келоїдними рубцями після застосуванні емоксипіну та ультрафонофорезу гелю „Контрактубекс”

Клінічна характеристика рубцевозміненої шкіри після застосування емоксипіну та ультрафонофорезу гелю „Контрактубекс”

**РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....73**

**ВИСНОВКИ.....82**

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 84**

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТГ – адренкортикотропний гормон  
АТФ – аденозинтрифосфорна кислота  
ІЛ – інтерлейкіни  
ПОЛ – перикисне окислення ліпідів  
ФНП – фактор некрозу пухлин  
цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат  
сNOS – констувативні NO-синтази  
іNOS – індукцйбельні NO-синтази  
NO – оксид азоту  
NOS – NO-синтаза  
ONOO – пероксинитрит  
од. HU – одиниці Хаунсфільда  
VEGF – фактор росту ендотелію судин  
11-ОКС – 11-оксикортикостероїд

## ВСТУП

Не зважаючи на велику кількість наукових розробок, з урахуванням досягнень сучасної медицини, проблема утворення патологічних рубців залишається актуальною в щелепно–лицевій та пластичній хірургії, внаслідок відсутності єдиного погляду щодо етіології, патогенезу та частих рецидивів після повторних хірургічних втручань. За статистичними даними від утворення келоїдних та гіпертрофічних рубців страждають близько 10 % населення земної кулі [1-4].

У процесі вивчення причинних факторів, що призводять до формування рубцевозмінених тканин, думки вчених розділились у зв'язку з відсутністю єдиного погляду на участь кожного із складових компонентів даної патології. Деякі з них відносили келоїд до доброякісних пухлин [5]. Існує думка, що утворення келоїду є наслідком порушення розвитку сполучної тканини. Їх слід розглядати як різновид рубцевих змін шкіри, що можуть виникати внаслідок порушення колагеноутворення [5-8]. Келоїд вивчали з точки зору проліферації фіброзної тканини сітчастого шару дерми, що виникає внаслідок травми [9, 10].

Вітчизняний вчений Струков А.І. довів, що патологічні рубці є системним захворюванням сполучної тканини та відносив їх до групи локальних первинних пошкоджень, вродженого чи набутого характеру [11].

Tanseth K. A. et. al вважали, що розвиток келоїда може бути обумовлений специфічною „келоїдною конституцією”. Це проявляється не тільки в атиповому загоєнні ран, але і в гіпертрофованій фіброзній реакції на запалення, як на рівні організму, так і безпосередньо в шкірі [12]. Келоїдні рубці також відносять до групи псевдопухлинних фіброматозів та стверджують, що вони є наслідком дизгенерації сполучної тканини [13-15].

На думку багатьох авторів основним методом, що застосовується для лікування келоїдних рубців, є їх хірургічне видалення. Проте, після висічення видозмінених ділянок, у 40-50% випадків спостерігаються рецидиви, а велика кількість нехірургічних методик, що використовуються (рентгенотерапія, пірогеналотерапія та ін.), також не завжди ефективні і не дають очікуваних та бажаних результатів [1, 3, 16-18].

Важливу роль при виборі методик лікування відіграє і локалізація рубців, оскільки, саме вона, зазвичай, визначає гостроту потреби в естетичності кінцевого результату та покращення якості життя для кожного конкретного хворого [19, 20].

На даний час у пацієнтів зі схильністю до утворення патологічних рубців з успіхом застосовуються силіконові наліпки та пластини, що дозволяє досягти відносно задовільних результатів в плані запобігання утворення анормального рубця після проведення оперативних втручань. Свіжий постопераційний рубець не стає гіпертрофічним за умов використання силіконових пластинок з додаванням до їх складу вітаміну Е [21-25].

Деякі вчені повідомляють про ефективність цих профілактичних заходів стосовно келоїдних та гіпертрофічних рубців навіть при

короткочасній експозиції [26-30]. Силіконові пластини потребують фіксації за допомогою щільної компресії. Це, на нашу думку, унеможлиблює їх застосування в черепно-щелепно-лицевій хірургії внаслідок рельєфності обличчя.

На основі вивчення і проведеного аналізу змісту фундаментальних та періодичних наукових праць, ми дійшли до висновку, що проблема патогенетичного консервативного лікування келоїдних та гіпертрофічних рубців на даному етапі вирішена частково, що і обумовлює актуальність наукової роботи в даному напрямку.

**Мета і завдання дослідження.** Метою дослідження було покращення функціональних та естетичних результатів комплексного лікування пацієнтів із келоїдними і гіпертрофічними рубцями різного генезу та мінімізація їх рецидивування.

Розробка та впровадження нових методів комплексного патогенетичного лікування патологічних рубців дозволили істотно зменшити кількість їх рецидивів після хірургічного лікування, а також покращити клінічний перебіг.

Застосування запропонованої нами техніки діагностики щодо визначення типу та об'єму рубцевозміненої тканини дозволило раціонально підібрати методи хірургічної корекції, значно зменшити об'єм і час оперативного втручання та період реабілітації хворих.

Завдяки достовірній різниці показників вмісту нітрит-аніону та активності NO-синтази з'явилася можливість чітко диференціювати тип рубцевої тканини, що є важливим критерієм при підборі методів профілактики рецидивів патологічних рубців різної площі.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику в щелепно-лицевому відділенні ПOKЛ ім. Склифосовського М.В. та Харківської клінічної лікарні екстреної медичної допомоги та медицини катастроф і використовуються в навчальному процесі на кафедрах хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї; дитячої хірургічної стоматології з пропедевтикою хірургічної стоматології; гістології, цитології та ембріології; патоморфології з секційним курсом Вищого державного навчального закладу України „Українська медична стоматологічна академія”; хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Харківського національного медичного університету; хірургічної стоматології Тернопільського державного медичного університету; хірургічної стоматології Вінницького національного медичного університету.



# РОЗДІЛ 1.

## ЕТИОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА ТА ДІАГНОСТИКА ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ ГОЛОВИ ТА ШИЇ

### 1.1. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та основні клінічні прояви патологічних рубців

Будь-яке порушення цілісності шкірного покриву людського тіла призводить до виникнення рубцевої тканини. Регуляція даного процесу залежить від багатьох, як ятрогенних, так і загальносоматичних факторів. Ятрогенні фактори обумовлені глибиною та площею пошкодження, терміном перебігу ранового процесу, видом та активністю травматичного агента. До загальносоматичних чинників відносять: зниження імунітету, ендокринопатії, анемії різного генезу, гіпо- та авітамінози, порушення асоціативної мікрофлори, зниження мікроциркуляції та місцевої гемодинаміки, тощо [33-35].

Враховуючи основні положення, що сформовані А.Е. Білоусовим [19, 20], процес утворення рубцевої тканини можна розділити на чотири стадії:

1. Стадія післяопераційного запалення та епітелізації рани. Відомо, що в результаті травматичного пошкодження тканин утворюється гематома. Саме утворення згортку забезпечує зупинку кровотечі та створює перешкоду для потрапляння до рани патогенних мікроорганізмів. Руйнація тромбоцитів обумовлює виникнення низки трансформуючих факторів росту (епідермальний фактор росту, інсуліноподібний фактор росту типу 1 та тромбоцитарний фактор росту). Власне ці чинники стимулюють синтез позаклітинного матриксу та стимулюють ангиогенез.

Під час першої стадії формування рубцевої тканини, продукти фібринолізу стимулюють потрапляння до рани нейтрофілів та моноцитів. Ці клітинні гематогенні елементи виробляють медіатори запалення, які активують проліферацію та диференціювання кератиноцитів (основний клітинний диферон епідермісу).

2. Стадія активного фібрилогенезу та утворення не щільного рубця, коли в рані формується та дозріває свіжа грануляційна тканина. Видовою специфічністю даного типу тканини є велика кількість клітинних та судинних елементів. Але поступово вони підлягають регресії, як наслідок даного процесу, збільшується кількість волокнистих елементів сполучної тканини дерми, а саме еластичних та колагенових волокон різних типів. Фібробласти, що мігрують до місця пошкодження, синтезують міжклітинну речовину сполучної тканини.

3. Стадія утворення щільного рубця. Поступово, завдяки синтезу фібробластами колагенових та еластичних волокон, збільшується кількість волокнистих структур, порівнянно з клітинними. Видовою специфічністю сполучної тканини на даній стадії формування рубця є домінування колагену III типу над колагеном I типу.

4. Стадія завершальної трансформації рубцевої тканини. Надлишок колагенових волокон утилізується тканевими ферментами. Специфічні клітини запалення в місці пошкодження відсутні. Завершальна стадія

характеризується майже повним зникненням дрібних судин. Відбувається систематизація підпорядкованості волокнистих структур у залежності від діючої сили на дану зону.

Повністю сформованим рубець вважається через 9-10 місяців після пошкодження цілісності тканини.

Утворення рубцевої тканини, як і загоювання рани, процес специфічний для кожного конкретного випадку та має індивідуальний характер. Всі ці процеси на кожній із стадій регулюються множинними чинниками. Відхилення на будь-якій із стадій може викликати аномальний тип загоювання рани, що визначає в майбутньому характер та вид рубцевої тканини [5, 35-37].

На сьогоднішній день не винайдено єдиної авторитетної думки щодо кваліфікаційного, диференційного розподілу рубців. Це пояснюється багатовекторністю та поліморфізмом кожного конкретного клінічного випадку.

Деякі науковці розрізняли рубці в залежності від рельєфності рубцевозміненої тканини до поверхні шкіри (атрофічні, гіпертрофічні та плоскі) [38]. Інші клініцисти поділяли рубці за причиною їх виникнення (опікові, травматичні, після різноманітних запальних захворювань та хірургічних втручань) [39]. Заслуговує на увагу розподілення рубців за активністю клінічних проявів (активні та неактивні) [40].

Слід зауважити, що встановлення терміну виникнення рубцевих змін шкірного покриву є одним із найважливіших критеріїв оцінки стану патологічних рубців та визначення доцільності хірургічної корекції. Умовно виділяють 3 основні градації даної характеристики, а саме: незрілий рубець (до 3 місяців), помірно зрілий (3-12 місяців) та зрілий (більше 1 року) [5, 9].

В даний час більшість учених все частіше використовують класифікацію науковців Московського центру дитячої щелепно-лицевої хірургії, яка характеризується основними клінічними проявами рубцевого процесу. Згідно неї розрізняють 2 групи [2] :

- патологічні рубці: келоїдні та гіпертрофічні;
- нормотрофічні рубці: глибокі втягнуті (атрофічні), деформуючі та ембріональні.

Натепер більшість клініцистів сучасності тяжіють до розподілу рубцевої тканини на: нормотрофічну, атрофічну, гіпотрофічну, гіпертрофічну та келоїдну [19, 20, 41, 42].

Нормотрофічний рубець – найсприятливіший тип загоєння рани, що в більшості випадків задовольняє як лікаря, так і пацієнта. За своєю характеристикою даний вид рубцевої тканини (еластичність, рельєф, колір) наближається до непошкодженої шкіри. У більшості випадків даний тип рубцевої тканини пацієнтів із нормальним естетичним відчуттям не потребує хірургічної корекції.

Атрофічний рубець розміщений над рівнем шкірного покриву. Зустрічається на різних ділянках шкіри, виникає в будь-якому віці та характеризується зниженням чутливості та дефіцитом волоконних структур сполучної тканини дерми.

Гіпертрофічний рубець завжди є у межах рани та здійснюється над поверхню не пошкодженої шкіри. Його поверхня блискуча, але після регресії залишається гіпо- та гіперпігментація. Виникнення гіпертрофічних рубців обумовлюється надлишковою (гіперергічною) реакцією сполучної тканини на пошкодження цілісності зовнішнього покриву тіла. Виникнення вищезазначеного типу рубцевої тканини не рідко спричинене різноманітними екзо- та ендogenous чинниками.

Келоїдні рубці стали об'єктом дослідження вчених ще на початку ХІХ століття. У перших наукових працях вони були описані як надлишкове розростання рубцевої тканини. В залежності від клінічного перебігу їх розподіляли на три типи: справжній або мимовільний келоїд, рубцевий келоїд та гіпертрофічний рубець. Натепер сучасні авторитетні систематичні та періодичні наукові видання не публікують такої класифікації патологічних рубців [5, 9, 43].

Поняття “келоїд” трактується, як наслідок доброякісної проліферації сполучної тканини, що розростається з сітчастого шару дерми та розвивається, як на не пошкодженій шкірі, так і на місці дії травматичного впливу [44].

Більшість науковців, які вивчають проблему рубцеутворення зазначають, що келоїдні та гіпертрофічні рубці виникають після будь-яких пошкоджень цілісності шкірних покривів людського тіла. До відомих причинних факторів відносять хірургічні втручання, татуювання, укуси, вакцинацію, опіки, пірсинг [29, 45, 46]. Також досліджений мимовільний розвиток келоїдів без попереднього пошкодження покриву людського тіла [41, 47].

До цього часу не винайдено єдиної концепції щодо етіології та патогенезу патологічних рубців. Але всі, проаналізовані нами роботи, свідчать про виникнення рубцевозміненої шкіри внаслідок швидкого відхилення від нормального загоювання рани. Синтез та відновлення колагенових волокон при келоїдних та гіпертрофічних рубцях після завершення стадії запалення продовжується у декілька разів довше та інтенсивніше, ніж при утворенні нормотрофічного рубця [16, 19, 20, 48-50].

Справжні келоїди в більшості випадків візуалізуються у вигляді поодиноких пухлиноподібних утворень яскраво-рожевого кольору, щільної консистенції, що випинаються над рівнем оточуючої здорової шкіри до 1 см, а виникають здебільшого без реальних причин, що свідчить про індивідуальність окремих груп людей. За спостереженнями Chernoff W. G. et al [24] для розвитку справжніх келоїдів потрібен тривалий час. Цьому передують виникнення зморщених утворень з ділянками ущільнення в центрі, а наступним етапом є поява вузлів, що повільно збільшуються.

Найресповсюдженіша локалізація справжніх келоїдних рубців на обличчі це: підборідна, скронева, ротова, щічна, привушно-жувальна ділянки, хоча вони можуть виникнути і на будь-якій іншій частині голови та шиї. Рубцевий келоїд в більшості випадків утворюється на місці гіпертрофічного рубця, або як наслідок пошкодження цілісності шкіри. Але ряд вчених вважають за

недоцільне поділяти їх за такою градацією, оскільки завжди в даних випадках прослідковується пошкодження цілісності шкіри [3, 12, 15].

Ці погляди поділяють Alster T. S., Tanzi E. L. et al. [41] які стверджують, що жодної принципової біологічної відмінності між двома видами рубців не існує, а єдина відмінна ознака – домінування колагеносинтезу над процесами колагенолізу. Основний місцевий фактор келоїдоутворення – травма, яка викликає запальну реакцію, що супроводжується ішемією та гіпоксією тканин, котрі ініціюють процес утворення рубцевої тканини [5,11,19,20] .

Крім того в хворих, схильних до утворення надмірного рубцевого розростання, вже в період реконвалесценції, або ж близько 2-3 місяців після повного закриття рани в периферичній крові починає знижуватися рівень 11-оксикортикостероїду (11-ОКС) порівняно з контингентом де рани загоювалися без ускладнень. Більш чітко ця закономірність визначається у хворих з рубцевою контрактурою. При гіпертрофічних рубцях рівень сумарних гормонів становить 79,8% від нормального їх вмісту, а біологічно активних - 86%, в той же час при наявності келоїдів сумарне значення їх значно падає (67,4% і 28,9% відповідно), що майже в три рази менше порівняно з хворими що мають нормотрофічні рубці [5, 9, 15].

Деякі вчені наголошують на тому факті, що в утворенні келоїдних рубців можливо задіяний фактор надлишкового синтезу цитокінів, необхідних для проліферації, диференціювання та активації лімфоцитів і моноцитів [51, 52]. На доведення цієї думки було встановлено, що незалежно від фактору виникнення, рівень ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  та інтерферона- $\beta$  у пацієнтів, які мали келоїдні рубці в декілька разів був вищий, а рівень ФНП- $\beta$ , інтерферонів- $\alpha$  та  $\gamma$  зменшений порівняно з пацієнтами, в яких виникнення рубцевої тканини відбувалося без атипових змін [41, 53, 54]. Як підтвердження даної теорії в розвитку келоїдних рубців нещодавно були отримані додаткові докази впливу ФНП- $\beta$ 2 в утворенні даної патології.

Експериментальним лабораторним щурам трансплантували фрагменти тканин келоїдного рубця людини та вводили екзогенний ФНП- $\beta$ 2 або антитіла до цього цитокіну. Ендогенний рівень колагену типу I, III та рівень ФНП- $\beta$ 2 виміряли на 30-у та 120-у добу. На 30-у добу під дією екзогенного ФНП- $\beta$ 2 спостерігали значне збільшення рівня колагенових волокон обох типів і підтипу ФНП- $\beta$ . Вплив антитіл до ФНП- $\beta$ 2 навпаки зменшував рівень усіх показників. Автори цього дослідження вказують, що анти- ФНП- $\beta$ 2 антитіла можуть бути потенційно визначені як речовини, що направлені на протидію патологічному рубцеутворенню [41].

У науковій літературі наявні багаточисельні праці, що підтримують теорію виникнення келоїдних та гіпертрофічних рубців після термічних та хімічних опіків [22, 39, 55-63].

Накопичення функціонально активних фібробластів, які синтезуються внаслідок опікової травми, визначають у майбутньому характер рубцевої тканини. Дефіцит колагенази призводить до надлишкового синтезу колагену, в наслідок чого виникає фіброз. Зменшення концентрації колагенази

пояснюється погіршенням мікроциркуляції на місці опікової травми [11, 45, 54, 64].

На відміну від механічної, опікова травма поширюється на значну площу поверхні тіла, а тривалий запальний процес призводить до виникнення генералізованих гіпертрофічних рубцевих деформацій, які призводять до контрактур та інвалідизації [55, 62, 65, 66].

На сьогодні є велика кількість наукових досліджень, в яких учені прогностично спираються на той факт, що стимулювання надмірного рубцеутворення спричинене специфічними імунними реакціями. З огляду на це розпочато вивчення рівня імуноглобулінів у пацієнтів, котрі мали рубці різних типів. Але, на жаль, дані результати здебільшого суперечливі. В одних клінічних групах рівень імуноглобулінів був підвищений [1, 7, 41, 51, 67, 68], в інших зменшений і навпаки, що суперечить прогностичним стандартам.

Утворенню патологічних рубців передують порушення контролю кератиноцитів над фібробластами. Культивовані з тканини келоїдного та гіпертрофічного рубця кератиноцити людини значно пришвидшують проліферацію та дозрівання фібробластів, тоді як у пацієнтів із келоїдами зустрічаються антинуклеарні антитіла до фібробластів, епітеліальних і ендотеліальних клітин [2, 54, 69, 70]. Звертає на себе увагу те, що у людей із нормотрофічними та гіпертрофічними рубцями антинуклеарні антитіла не виявляються [54].

Синтез тканинних ферментів, а саме матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів ретельно регулюється під час нормального загоювання ран. Порушення гомеостазу між цими речовинами погіршує та уповільнює фази загоювання рани і сприяє утворенню патологічних рубців [71, 72]. Рівень металопротеїнази 2-го типу не змінений у безрубцевих ранах, тоді як у ранах, котрі загоювались із утворенням рубців, її рівень нижчий майже втричі. В цілому, в ранах, які загоювались без утворення рубців, відношення рівня металопротеїнази до рівня їх інгібіторів більше, ніж у ранах після загоювання яких залишались патологічні рубці.

Велика кількість учених приділяє увагу впливу гормонів на розвиток келоїдних та гіпертрофічних рубців. Відомий вплив гормонів кіркової речовини наднирників на сполучну тканину [5, 6, 19, 41, 73].

Розвиток сполучної тканини у патологічних рубцях має відношення до інтенсивності секреції глюкокортикоїдів, одним з представників цієї групи біорегуляторів є кортизол. Це пояснюється тим, що зменшення вмісту кортизолу в крові призводить до зниження стимулюючого впливу даного гормону на фібробласти, які забезпечують ріст рубцевої тканини [5]. Підвищений синтез секрету щитоподібної залози, за даними іноземних дослідників [74], призводить до зниження функції та специфічної адаптації кори наднирників.

Разом із тим, відомий зв'язок функціонального стану кори наднирників із гіпофізом, а через систему гіпоталамус-гіпофіз із центральною нервовою

системою. Такий зв'язок може слугувати одним із основних етіологічних факторів виникнення келоїдних та гіпертрофічних рубців [11, 73].

Нині відомий вплив статевих гормонів на запалення та проліферацію. Замісна гормонотерапія, яка проводилася жінкам під час менопаузи впродовж 3-х місяців, пришвидшувала епітелізацію та накопичення колагену в ранах. Наявність рецепторів естрогенів на поверхні фібробластів вказує на можливість прямої функціональної регуляції жіночих статевих гормонів. Науково доведено, що введення антагоністів естрогенів, а саме тамоксіфену уповільнює загоювання ран людини та покращує якість рубцевої тканини [75].

Порушення регуляції експресії генів причетне до уповільнення руйнації фібробластів, які кодують саме білки апоптозу. Як наслідок цього процесу підвищується синтез позаклітинного матриксу, відповідно до типового загоювання рани. Можливо, саме цим і зумовлене розростання надмірної рубцевої тканини на місці пошкодження [63, 76].

У процесі загоювання рани генетично запрограмована руйнація клітин задіяна двічі. По-перше, вона зменшує лейкоцитарну інфільтрацію раневого процесу між стадіями запалення і проліферації, тоді як фактори зниження апоптозу дозволяють триваліше зберігати запальну інфільтрацію, що сприяє розвитку фіброзу. По-друге, апоптоз перешкоджає процесу синтезу колагену фібробластами, а фактори зниження апоптозу сприяють накопиченню колагену та розвитку патологічних рубців [52, 63, 76, 77].

Деякі автори повідомляють, як про аутосомно-домінантний, так і про аутосомно-рецесивний тип успадкування патологічних рубців [5, 6, 19, 20, 41]. Натепер проводяться дослідження, метою яких є визначення основного гену, експресія якого викликає фіброз у келоїдних рубцях. Для цього науковці Коннектикутського університету широко досліджують картирування генома та аналіз зчеплення у родинах, в яких відмічалися випадки виникнення келоїдних рубців [78].

Відомі випадки виникнення келоїдних рубців у деяких видів свійських тварин (коней, корів та собак) [35].

Келоїдні рубці частіше виникають у віці від 10 до 30 років, зустрічаються з однаковою частотою незалежно від статі. Іноземні науковці визначили той факт, що, на відміну від дорослих, рани на шкірі немовлят регенерують швидко та взагалі без утворення рубцевих змін шкіри. Відомо, що особливою відмінністю в організмі плоду є відносно низький рівень кисню, а в раневому секреті виявляється велика кількість гіалуронової кислоти, яка підсилює рухомість клітин у міжклітинній речовині та підвищує їх проліферацію. Велика кількість гіалуронової кислоти зумовлена наявністю у ранах плоду глікопротеїну, який відсутній у дорослих [79]. Також наявна відмінність у будові фібробластів плоду. Вони синтезують здебільшого колаген III та IV типів, тоді як фібробласти дорослої людини утворюють колаген переважно I типу [41, 42, 79].

Велика кількість наукових досліджень висвітлює залежність частоти виникнення патологічних рубців від належності людини до різних расових

груп. Так у представників негроїдної раси келоїдні рубці виникають у 3-18 разів частіше, ніж у представників європейського типу [4, 8]. Деякі вчені пояснюють цей феномен наслідком ритуального нанесення рубців, як символу сексуальної привабливості в племінних народів Африки.

Ряд науковців отримали дані щодо кількісних та якісних змін жирних кислот у келоїдних рубцях, як основного причинного фактору виникнення келоїдів. Проте дана теорія до цього часу не обґрунтована чіткими клініко-лабораторними дослідженнями.

Наявна теорія, що розвиток патологічних рубців пояснюється імунною відповіддю організму на шкірне сало. Як підтвердження цієї думки є спостереження, що келоїдні та гіпертрофічні рубці частіше виникають у підлітків та рідко утворюються в місцях, де шкірне сало відсутнє (долоні та стопи) [51, 80].

Таким чином, вищенаведений аналіз відомих літературних джерел підтверджує розбіжність поглядів щодо етіології та механізму виникнення келоїдних і гіпертрофічних рубців голови та шиї.

## **1.2. Загальна характеристика морфологічної будови патологічних рубців залежно від типу рубцевої тканини**

Проведений нами ретельний аналіз наукової літератури, яка висвітлює морфологічну будову келоїдних та гіпертрофічних рубців, дозволяє охарактеризувати та узагальнити дані щодо внутрішньої будови рубцевих змін шкірного покриву людського тіла. Ряд авторів після дослідження будови незрілої сполучної тканини в товщі келоїду, визначили 3 шари: субепідермальний, ростковий та глибокий [5].

За допомогою морфометричного аналізу встановлено, що кількість фібробластів у тканині келоїдних рубців, а саме у ростковому шарі нараховується 120-150 у полі зору. Це в 4-5 разів більше, ніж у нормотрофічних рубцях. Гіпертрофічні рубці в своїй товщі мають 60-90 фібробластів у полі зору [6, 41, 73].

Після проведення електронно-мікроскопічного дослідження був виявлений характер дозрівання фібробластів у сполучній тканині келоїдного рубця та доведене домінування функціонально активних та гігантських фібробластів. Останні синтезують кислі та нейтральні глікозаміноглікани, надмірне утворення яких обумовлює виникнення мукоїдного набухання сполучної тканини [6, 9, 11, 64, 79].

У свою чергу Kwon S. D. et al [81] у своїх дослідженнях визначають важливий вплив поліобластів, мастоцитів та плазматичних клітин на механізм розвитку патологічних рубців. Поліобласти, частіше за все, розміщені групами, найбільша їх кількість визначається в зоні активного синтезу сполучної тканини.

У різних частинах рубцевої тканини кількість мастоцитів різноманітна. Найменше в ростковому шарі (одна клітина на 1-3 поля зору). Було визначено, що гранули мастоцитів мають складну будову. Зрілі містять PAS-позитивні гранули, а юні клітинні елементи відповідають  $\gamma$ -метахроматичним гранулам [82].

Після забарвлення толуїдиновим синім (рН 5) у колагенових волокнах келоїдних рубців спостерігалась яскрава метахромазія, яка частково зменшувалась після обробки бактеріальною та тестикулярною гіалуронідазою. Метахромазія, що зберігалася після обробки ферментами, обумовлена наявністю дерматан-сульфату. Ферментативна контрольна обробка гіалуронідазою доводить наявність великої кількості гіалуронової кислоти та хондроїтин-сульфату в складі колагенових волокон келоїдних та гіпертрофічних рубців [5]. Гіалуронова кислота і хондроїтин-4 та 6-сульфати завжди присутні в ембріональній тканині, їх наявність передуює стадії формування колагенових фібрил [11].

За допомогою електронного мікроскопу встановлено, що в пухкій сполучній тканині келоїдних та гіпертрофічних рубців присутні колагенові фібрили різного діаметру (від 20 до 45 нм). Найтонші колагенові фібрили розміщені біля клітинної мембрани [83]. Саме наявність тонких фібрил вказує на тривалий термін росту та незакінченість процесу фібриногенезу.

У роботах вітчизняних і закордонних учених, що досліджували патоморфологічні особливості келоїдних та гіпертрофічних рубців, зустрічаються дані про наявність ниткоподібних філаментів різної довжини та конфігурації у всіх клітинних формах патологічних рубців (фібробластах, поліобластах та ендотеліальних клітинах). Характер філаментів різноманітний: від найтонших коротких волокон до довгих ниткоподібних структур [54, 84, 85]. Ниткоподібні філаменти великої довжини та товщини завжди присутні у гігантських фібробластах [41].

Після проведеного дослідження шкіри, грануляційної тканини, келоїдного та нормотрофічного рубця на дебаєграмах методом рентгенграфічного аналізу був отриманий рефлекс 0,29 нм, що відповідає проекції амінокислотних залишків на вісь макромолекули тропоколагену та рефлекс 1,1-1,2 нм, що відповідає показнику віддаленості між віссю сусідніх макромолекул. Саме ці дані характеризують молекулярну структуру тропоколагену. Отже, спираючись на результати рентгенографічного аналізу, можна дійти висновку про стабільність молекулярної структури зрілого колагенового білка в сполучній тканині келоїдного рубця [10, 52].

У деяких фахових виданнях дані про патоморфологічні особливості розвитку сполучної тканини в келоїдних та гіпертрофічних рубцях розділені на дві групові ознаки. До першої групової ознаки відносять закономірну послідовність дозрівання фібробластів, стабільність молекулярної та субмолекулярної будови колагенових фібрил.

Патоморфологічні ознаки сполучної тканини келоїдних рубців відображає друга група ознак: велика кількість функціонально активних фібробластів, редукція функціональних капілярів, наявність поліобластів та гігантських клітинних форм у сполучній тканині, відсутність еластичних волокон та плазматичних клітин у периваскулярних інфільтратах [5, 6, 86].

Також для келоїдних та гіпертрофічних рубців притаманний процес стромально-судинного порушення обміну білка, а саме мукоїдного та фібриноїдного набухання колагенових волокон відповідно [1, 6, 11].



Основною клітинною формою, що представлена у просторовій будові сполучної тканини келоїдних рубців, є функціонально активні фібробласти з добре розвинутим гранулярно-ендоплазматичним ретикулумом та пластинчастим комплексом [5–7, 9, 34, 41, 51].

Певну кількість особливостей мають келоїдні рубці, термін виникнення яких становить більше 5 років. Їх будова відрізняється від фіброархітекtonіки молодих келоїдних рубців, як за клінічними, так і за морфологічними ознаками. Після гістологічного дослідження було встановлено, що епідерміс старих келоїдних рубців зберігає будову рівномірного гіпертрофованого шару, але крайовий епідерміс ущільнюється та розростається за типом акантозу [5,9].

Серед клітин базального шару з'являються меланоцити з пігментними гранулами, а в субепідермальному шарі старих келоїдних рубців визначаються пігментні клітини з зернами ліпофусцину, який накопичується в лізосомах клітин фібробластичного ряду [51].

Метахромазія виражена слабше в порівняно з молодими келоїдами. Після забарвлення толуїдиновим синім визначаються, головним чином, сульфатовані глікозаміноглікани (кератансульфат, дерматансульфат і хондроїтин-4 та 6-сульфат), а не гіалуронова кислота [87].

У старих келоїдних рубцях, віком більше трьох років, колагенові волокна утворюють щільні, широкі пучки, частина яких зазнала гіалінозу. Серед клітинних структур переважно домінують дрібні деформовані фіброцити. За допомогою електронного мікроскопу було визначено, що в дегенеруючих фібробластах субепідермального шару відбувається редукція ендоплазматичного ретикулуму та розпад агранулярних каналців на окремі фрагменти у вигляді клітинних включень – вакуолей [54, 88].

Деякі автори спостерігали відновлення васкуляризації у тканинах старих келоїдних рубців. Капіляри у товщі дерми мають звичайні розміри без потовщення периваскулярного шару [45].

У спеціалізованій медичній літературі є невелика кількість робіт, яка присвячена іннервації патологічних рубців. Доведено, що в келоїдах, термін виникнення яких становить не більше 3-5 місяців, відсутні нервові закінчення. Імпрегнація сріблом нервових волокон келоїдних рубців, термін виникнення яких становив більше 1 року, підтверджує, що келоїди інервуються нервовими волокнами, котрі проростають із сусідніх непошкоджених тканин. Найбільш збагаченою нервовими закінченнями є зона зростання рубцевої тканини [79, 89].

У сполучній тканині келоїдних рубців визначається в 2-3 рази менша кількість капілярів по відношенню з нормо- та гіпертрофічними рубцями. У субепідермальному шарі келоїдного рубця містяться 3-5 капілярів у полі зору, а в ростковому шарі одна судина на 1-2 поля зору [5].

Гіповаскуляризація – характерна морфологічна ознака келоїдних та гіпертрофічних рубців. Доведено, що капіляри рубцевої тканини регресують, а їх ендотеліоцити трансформуються в фібробласти та інші клітинні диферони. Дане клітинне перетворення пояснює збільшення клітинних

елементів у тканині патологічних рубців [11, 90, 91]. Внаслідок постійної регресії капілярів зменшується трофічне забезпечення тканин, що посилює гіпоксичний стан.

Просвіт більшості функціональних капілярів звужений або взагалі obtурований. Адлюмінальні плазмолемні ендотеліоцитів капілярів келоїдних рубців максимально контактують [45]. Це пояснює порушення місцевої гемодинаміки. Ультраструктура регресуючих ендотеліальних клітин аналогічна будові поліобластів, які локалізовані в «зоні росту» рубцевої тканини. Відмічається збільшення об'єму та кількості мітохондрій [54].

Слід відмітити, що гіповаскуляризація та зменшення місцевої гемодинаміки є одними з основних етіологічних чинників виникнення місцевих кисневодефіцитних станів [92–96].

Зменшення електричного потенціалу тканини келоїду та зниження температури шкіри навколо келоїдного рубця відображають послаблення окисних і синтетичних процесів [97, 98]. Як свідчать праці Liopoulos O. [99], одним із специфічних стимуляторів функції та диференціювання фібробластів являється саме гіпоксія.

Серед сучасних наукових підходів щодо механізмів виникнення рубцевих змін шкіри різного типу та генезу, все більше науковців приділяють увагу біоенергетичній гіпоксії [93, 95, 97, 100].

Гіпоксія – розповсюджене явище, що виникає в умовах дефіциту кисню та внаслідок різноманітних патологічних відхилень, пов'язаних із порушенням функції дихальної, серцево-судинної, та транспортної системи крові. З урахуванням усіх вищезазначених умов відбувається зменшення оксигенації, і, як наслідок, порушення метаболізму тканин та мембранодеструкції біологічних клітинних мембран [95, 97].

Складність даного процесу визначається впливом широкого спектру функціонально-метаболічних систем, які контролюють кисневодефіцитний стан на різних рівнях організації, визначають безліч лімітуючих ланок та механізмів, що лежать в основі гіпоксії.

Саме вплив гіпоксії на структурність біомембран лежить в основі порушення активного функціонування клітин. Цей процес призводить до неконтрольованого (хаотичного) колагеносинтезу, що є характерним для просторової будови сполучної тканини келоїдних та гіпертрофічних рубців. Власне неконтрольований процес колагеноутворення та синтезу міжклітинного матриксу визначає специфічність архітекtonіки сполучної тканини патологічних рубців [1, 16].

У підтвердження вищезазначених даних, проведені поодинокі дослідження деяких науковців, які пов'язують виникнення келоїдних та гіпертрофічних рубців із екзо- та ендогенним оксидом азоту – головним клітинним посередником [101-103].

Останні наукові розробки в своїй більшості пов'язані з розшифруванням механізмів міжклітинної комунікації та регуляції метаболізму клітин. Визначним пріоритетним досягненням стало відкриття властивостей ендогенного оксиду азоту (NO), як поліфункціонального

регулятора активності різних метаболічних процесів людського організму [104, 105].

Оксид азоту (NO) – газ, що синтезується внутрішньоклітинними ферментними системами та має виражений вазодилатуючий ефект. NO утворюється в наслідок окислення умовно незамінної амінокислоти аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти – цитруліну. Цей процес каталізується специфічним ферментом NO-синтазою (NOS) [104, 106]. Енергія АТФ для підтримування функціональної активності даного фермента не потрібна.

Аргінін, або L-аргінін – замінима амінокислота для дорослих, а для дітей є не замінимою. Входить до складу білків, особливо протамінів (до 85%) та гістонів. Аргінін бере активну участь у синтезі сечовини та процесах азотистого обміну [107].

NOS складається з двох однакових білкових субодиниць, тобто є гомодимером. До кожної з білкових субодиниць приєднується декілька кофакторів, котрі визначають каталітичні властивості ферменту. Активність NOS відбувається тільки при об'єднанні обох субодиниць [106].

Завдяки беззаперечному успіху сучасної експериментальної медицини було виявлено, що NOS складають групи ферментів, які різняться циклічністю амінокислотних залишків білкової частини молекул, але їм притаманна спільна реакція перетворення амінокислот із утворенням оксиду азота. Нині добре вивчена будова різних ізоформ NOS, відомі механізми, які регулюють їх активність та хромосомну локалізацію генів, що відповідають за синтез ферментів.

Більшість клітин людського організму здатні синтезувати та виділяти NO, але найбільше вивчені три клітинні популяції, яким притаманна вищезгадана властивість: клітини ендотелію судин, клітини нервової тканини та макрофаги.

Таким чином, традиційно виділяють три основні ізоформи NOS: нейрональну, макрофагальну та ендотеліальну. Нейрональна та ендотеліальна ізоформи постійно присутні в клітинах людського тіла та мають назву конститутивні (cNOS), а макрофагальна NOS синтезується у відповідь на певні подразнення, та носить назву індукцибельної (iNOS) [106].

Відомі два шляхи біосинтезу оксиду азоту: перший нітроксидсинтазний відбувається в присутності молекули кисню; другий нітритредуктазний – відбувається при кисневодифіцитних станах та пов'язаний з гемвмісними білками і ферментами [107].

Збільшення продукції NO в організмі призводить до багатьох патологічних станів, зокрема гіпоксії. Такий процес обумовлений виникненням пероксинітриду (ONOO) – токсичного вільнорадикального сполучення. Кисневодифіцитний стан при надлишковому синтезі NO пов'язаний з властивістю даного хімічного елемента розширювати кровоносні судини.

Вазодилатація пояснюється дифузією NO із ендотелію в сусідні гладком'язові клітини стінки судини, активацією в них цГМФ. Збільшення

рівня цГМФ призводить до зниження рівня іонів кальцію в цитозолі клітини та послаблення зв'язку між актином та міозином [104, 106, 107].

Таким чином, на основі літературних даних, що були вивчені, ми вважаємо за доцільне детальніше дослідити стан мікроциркуляторного русла та нервових складових патологічних рубців голови та шиї.

### **1.3. Сучасні погляди на лікування патологічних рубців, що локалізовані в ділянках голови та шиї**

Розробка та практичне впровадження в систему охорони здоров'я ефективних методів лікування та профілактики келоїдних та гіпертрофічних рубців протягом багатьох років, визначають один із пріоритетних напрямків дослідження, як вітчизняних, так і закордонних учених. Це, на нашу думку, пояснюється постійними змінами поглядів щодо суті цієї проблеми та збільшення кількості пацієнтів із рубцевими змінами шкіри різного генезу.

Встановлено, що складність лікування келоїдів пов'язана, по-перше, зі схильністю до рецидивування. Найвірогіднішими, на нашу думку, є дані американських та японських учених, котрі стверджують, що не лікований келоїдний рубець після хірургічного висічення, рецидивує в 70-80% випадків, що суттєво ускладнює лікування цих хворих [41, 80, 108, 109].

У сучасній пластичній та реконструктивній хірургії розпочато інтенсивне використання «алгоритму успішності консервативного лікування патологічних рубців». До успішного лікування відносять: зворотній розвиток келоїду (зміна кольору, зменшення товщини та тургору), припинення росту рубця, ліквідація суб'єктивних ознак, усунення функціональних порушень (контрактур і деформацій) [1, 7, 14, 20].

За свідченнями деяких авторів, тільки після досягнення вищенаведених змін, відсоток рецидивів після хірургічного лікування значно зменшується, до 10-15% [14, 110].

Відомо, що найбільш поширеною групою препаратів минулих років для консервативного лікування келоїдних та гіпертрофічних рубців є гормони кори наднирників, а саме гідрокортизон. Але погляди щодо методики лікування, кількості та частоти повторного введення препарату суперечливі. У середньому рекомендовано вводити 35-725 мг гідрокортизону ацетату в залежності від площі та локалізації рубця [5].

Більшість практичних лікарів рекомендують вводити гідрокортизон дозою до 0,1 мл препарату з розрахунком на кожні 5 см<sup>2</sup> площі рубцевої поверхні. Проведені мікроскопічні дослідження доводять, що оптимальний термін для повторної ін'єкції 7-10 діб, адже саме через цей відрізок часу розпочинається вторинний синтез сполучної тканини [5, 16, 111].

На думку Kelemen O. A. [111], тріамцінолон ацетонід у 10 разів активніше впливає на внутрішню просторову будову патологічних рубців, ніж гідрокортизон. Це пояснюється відсутністю синтетичних домішок мінералокортикоїдів у його будові.

Але, з огляду на велику кількість протипоказань, що визначені для препаратів даної групи, введення їх не завжди доречно. Так, одними з найважливіших протипоказань є атрофія, телеангіоектазії, депігментації та

утворення осередків некрозу в місцях введення та розподілення препарату, що є негативним фактором при лікуванні патологічних рубців голови та шиї.

Відомо, що рентгенотерапія є одним із найдавніших методів лікування молодих та старих келоїдних рубців. Цей метод вперше застосували ще в 1898 році після висічення келоїду [1, 5, 7, 41, 112, 113]. Використання рентгенівського випромінення в комбінації із хірургічним лікуванням за переконаннями деяких авторів досягають успіху в 60-80% випадків [1, 41]. Ця ефективність досягається, якщо рентгенотерапія розпочинається відразу після зняття хірургічних швів. Дозування залежить від площі рубцевої тканини та загальносоматичного стану хворого. Так, японські науковці вважають за доцільне використовувати дозу 1800 Р, 4 рази протягом 4-8 тижнів [81].

Майже всі дослідники одногласно стверджують, що використання надм'якого рентгенівського опромінення призводить до регресу тканини келоїду та значно зменшує відсоток рецидивів після хірургічного висічення. Доза опромінення на одне відвідування становить 1000 Р, один раз на місяць, всього 10 сеансів [113].

Разом із рентгенотерапією в практику лікування патологічних рубців активно впроваджується радіотерапія. Визначення разової дози підбирається індивідуально для кожного окремого пацієнта. Зазвичай рекомендується доза до 15 Дж/кг, що викликає еритему. Висічення келоїдного рубця рекомендується виконувати після 7-10 доби на фоні максимальної еритеми. Експериментально було доведено, що вітчизняні препарати радію, а саме мезаторія можуть із успіхом застосовуватися для лікування молодих келоїдних рубців [24].

Але, враховуючи той факт, що рентгенотерапія та радіотерапія мають певну кількість протипоказань та негативно впливають на систему органів голови та шиї, доцільність їх призначення для лікування в цих анатомічних ділянках підлягає сумніву.

Відомо, що для консервативного лікування келоїдних та гіпертрофічних рубців різної локалізації більшість практикуючих лікарів використовують тканинну терапію, а саме внутрішньорубцеві ін'єкції алое та склоподібного тіла [1, 7, 114, 115, 116]. На жаль, стійких клінічних та морфологічних змін дана група препаратів не викликає.

Деякі науковці відмічали значне зменшення площі та щільності гіпертрофічних рубців після застосування внутрішньорубцевих ін'єкцій склоподібного тіла, але ці явища прослідковувались не довго, через 6 місяців відмічалась лише часткова регресія рубцевої тканини [7, 117].

В клінічній практиці не меншу увагу приділяють впливу оксигенотерапії на тканини келоїдів та гіпертрофічних рубців. Внутрішньорубцево поступово вводять від 200 до 800 мл кисню на 3 відвідування. Після закінчення курсу терапії відмічається зникнення суб'єктивних відчуттів та зменшення площі рубця [118].

Токоферолу ацетат позитивно впливає на процеси загоювання раневих поверхонь, він регулює синтез колагену та перешкоджає його надлишковому

росту. Проте експериментально доведено, що тривалий пероральний прийом вітаміну Е не впливає на зворотній розвиток сполучної тканини патологічних рубців [119].

Позитивні клінічні ефекти та високу фармакологічну активність отримали клініцисти після використання ТНҚ (tetrahydroxyquinone). При цьому ретельні дослідження довели, що даний препарат лише тимчасово зменшує основні клінічні симптоми розвитку патологічних рубців та зовсім не вирішує проблему повторного виникнення келоїдних рубців після хірургічного висічення. Також негативним чинником лікування ТНҚ є той фактор, що курс лікування даного препарату складає щонайменше 6 місяців [1, 16, 120].

Для профілактики утворення та лікування келоїдних та гіпертрофічних рубців у комбустіологічній практиці застосовують препарат, що містить гістаміназу-торантил [75, 121, 122].

Сумнівні та нестійкі результати були визначені після застосування кутопресину для лікування та профілактики келоїдних та гіпертрофічних післяопікових рубцевих деформацій [33, 61, 121].

У 50-х роках минулого століття з патогенних штамів були виділені пірогенні препарати (полісахарид Шири, піроген, пірексаль, пірогенал), які власне були складовою частиною ендотоксинів грамнегативних бактерій [5].

Нині досить переконливо доведено, що введення пірогеналу викликає певні зміни в системі „гіпофіз – наднирники”. Після вказаної ін’єкції в організмі людини відмічається гіперплазія коркової речовини наднирників, у крові визначається значне збільшення рівня 17-кортикостероїдів та посилення їх екскреції з сечею. Важливим чинником, що впливає на посилення функції наднирників після введення пірогеналу є збільшення секреції АКТГ. Вивчення концентрації плазми крові 17-кортикостероїдів довело, що після введення пірогенів максимальний рівень стероїдів відмічається через 3 години [15, 24]. Згідно спостережень деяких вчених було визначено, що повторне введення препарату викликає значно менший ефект [41].

Окрім вищезгаданих впливів пірогенів на організм людини, відмічається збільшення проникності судинної стінки та основних клітинних та волокнистих структур сполучної тканини патологічних рубців. Також пірогенні препарати збільшують кількість гіалуронідази [5].

В експериментах на лабораторних щурах спостерігалися позитивні результати після застосування пірогену. Піроген викликав гальмування розвитку сполучнотканинного рубця при пошкодженні спинного мозку [44].

Впливу пірогенів на морфологічну будову рубцевої тканини були присвячені багаточисельні клінічні та параклінічні дослідження, після проведення яких у клінічній практиці широкого визнання набуло використання пірогенів для лікування рубцевих процесів різних органів і тканин, зокрема післяопікових гіпертрофічних та келоїдних рубців [5, 24, 33, 67].

Так при великих раневих поверхнях, що тривалий термін часу не загоювалися, у хворих із опіками, що схильні до утворення келоїдів призначали пірогеналотерапію. На думку Gold M. N. [44] негативного впливу на приживлення аутоотрансплантатів та процеси загоєння ран після ін'єкцій пірогеналу не відмічалися.

Як свідчать багаточислені клінічні та лабораторні дослідження останніх років, використання пірогеналу найбільш ефективно протягом одного року після утворення келоїдного рубця. На келоїдні рубці, термін виникнення яких становить більше 2 років, препарат майже не впливає [41].

Про вплив регуляції інтерферонами на продукцію фібробластиами колагену I та II типу довели дослідження *in vitro*. Саме після цих досліджень Lee [80] розпочав вводити інтерферон  $\alpha$ -2 $\beta$  в рубцеву тканину. Після більш ретельних досліджень було визначено, що інтерферон нормалізує продукцію колагену, колагенази та глікозаміногліканів у келоїдних фіброблестах [3]. Поряд із цим мають місце повідомлення, про недостатність переконливих доведень підтверджуючих ефективність інтерферону  $\alpha$ -2 $\beta$  та  $\gamma$  у комбінації з хірургічними методами лікування [54]. Натепер відсутні змістовні наукові повідомлення щодо впливу інтерферонів на основні продуктивні клітинні елементи гіпертрофічного рубця.

Одним із методів лікування патологічних рубців є кріотерапія. Її використовують, як монотерапію та для комбінованого консервативного лікування келоїдних та гіпертрофічних рубців різного терміну виникнення. Під дією впливу низьких температур виникає некроз і, як наслідок, зменшення розмірів рубцевої тканини. Невеликі за площею рубці зменшувалися в об'ємі навіть після першого сеансу кріотерапії. Для старих келоїдних рубців необхідно 8 сеансів із інтервалом у 4 тижні [123, 124].

Невід'ємною частиною лікування та реабілітації пацієнтів із генералізованими рубцевими масивами є специфічне санаторно-курортне лікування. Найуживанішими курортами та санаторіями сьогодення, які спеціалізовані на проблемах лікування рубцевозміненої шкіри є: санаторій «Авангард» (м. Немирів), курорт «Куяльник» (м. Одеса), санаторій «Сакрополь» (м. Саки), санаторій «Мацеста» (м. Сочі). На вищезгаданих курортах для лікування та реабілітації пацієнтів із патологічними рубцями різного генезу з успіхом використовують грязелікування, бальнеотерапію, кліматотерапію, психотерапію, масаж та еферентні методи лікування [7, 65, 113].

Під дією тиску в прилеглих тканинах виникає гіпоксія, що призводить до зменшення кількості фіброblastів та зниження рівня  $\alpha$ -макроглобулінів, які регулюють вплив колагенази на колаген. Ефективність лікування залежить від терміну використання компресійної терапії. Рекомендовано використовувати даний метод лікування протягом 6-12 місяців. Компресійну терапію частіше за все застосовують у комплексі з другими методами: її призначають після хірургічних втручань для профілактики келоїдних та гіпертрофічних рубців [22, 58, 125]. При недотриманні загальноприйнятих

правил асептики та антисептики виникають ускладнення компресійної терапії (мацерації, фолікуліти, міліуми тощо) [89, 126].

Гель «Контрактубекс» найчастіше згадується в медичній літературі, як найраціональніший засіб місцевого лікування та профілактики рубцевих змін шкіри [18, 127, 128]. Основними діючими речовинами даного фармакологічного засобу є алантоїн, гепарин та екстракт цибулі Серае.

Алантаїн стимулює кератинолізис та епітелізацію тканин. Гепарин розширює судини, покращує гемодинаміку та проявляє фібринолітичну активність. Екстракт цибулі зменшує запалення та має антипроліферативну дію.

Спрямованість лікарських речовин, які входять до складу вищезазначеного гелю, одночасно впливати на різні морфологічні структури та клінічні ланки патологічних рубців, сприяють підвищенню ефективності лікування. Цінність такого підбору лікарських засобів полягає, в першу чергу в тому, що вони дають змогу усунути поліпрогназію та викликати синергізм із іншими препаратами, що використовуються в комплексній терапії рубцевих змін шкіри різного походження [18].

Консервативне лікування, окрім застосування різних лікарських груп фармакологічних препаратів, передбачає використання фізіотерапевтичних методів лікування рубцевозміненої шкіри. З вищезазначених методів найпоширенішого вжитку набули: електрофорез і ультрафорез лікарських препаратів різного походження, лазерофорез, низькочастотна магнітотерапія, діадіномотерапія рубцевозміненої тканини, парафіново-озокеритові та грязеві аплікації, кріотерапія, та загальні процедури [14, 16, 41, 65, 127].

Ультразвукові коливання викликають складні біофізичні та біохімічні реакції у тканинах. Дані реакції зумовлені прискоренням руху біологічних молекул у клітинах, що спричиняє їх активну участь у метаболічних процесах. За рахунок зв'язування біологічно активних речовин (кінінів та гістаміну) білками крові активується механізм неспецифічної імунологічної резистентності організму в цілому.

Завдяки значному виділенню енергії ультразвукових хвиль у тканини, що мають молекули з великими лінійними розмірами відбувається підвищення температури. Найбільша кількість тепла виділяється не в товщі однорідних тканин, а на межі розподілу тканин із різним акустичним імпедансом (рубцевозмінена шкіра, зв'язки, фасції, суглоби тощо.) [129].

Медикаментозний ультрафонофорез – поєднання впливу на організм ультразвукових хвиль та лікарських засобів. Підвищення проникності шкіри та інших гістогематичних бар'єрів, котре викликано дією ультразвуку, утворює оптимальні умови для проникнення молекул діючої речовини лікарського засобу.

Таким чином, вищеописаним літературним даним, можна стверджувати, що більшість використовуваних у наш час комплексних і комбінованих способів лікування келоїдних та гіпертрофічних рубців голови та шиї володіють певною кількістю істотних недоліків, не мають чітких диференційних показань до використання.



## РОЗДІЛ 2.

### ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика досліджуваного контингенту

Клінічні спостереження ґрунтуються на порівнянні результатів комплексного лікування хворих із патологічними рубцями шкіри голови та шиї із використанням різних методів консервативної корекції, а саме – традиційний метод, який полягає у використанні гормонотерапії з місцевим застосуванням протирубцевого геля „Контрактубекс” та запропонованим нами методом, що включає в себе внутрішньорубцеві ін’єкції антиоксиданту з вираженою антигіпоксантаною дією емоксипіну на в поєднанні з ультрафонофорезом вищезазначеного протирубцевого гелю.

У період із 2007 по 2011 рік на базі щелепно-лицевого відділення ПОКЛ ім. Скліфосовського (зав.відділенням Є.Є. Ванякін) та академічної клініки пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї ВДНЗ України „Українська медична стоматологічна академія” нами було обстежено та проліковано 74 пацієнти з патологічними рубцями голови та шиї.

Для поділу хворих за типом рубцевої тканини використовувалась класифікація запропонована Резниковою А.Е. [2], згідно якої патологічні рубці розподілені на гіпертрофічні та келоїдні.

Всі хворі, згідно класифікації Резникової А.Е., для достовірності та реалізації дослідження складали дві основні групи та групу контролю.

I-група – 38 пацієнтів із келоїдним рубцями;

II-група – 36 пацієнтів з гіпертрофічними рубцями;

До групи контролю увійшли пацієнти, загальною кількістю 12 осіб, в яких забиралися фрагменти шкіри після місцево-пластичних операцій під час усунення надлишків шкіри. Згода пацієнтів на проведення дослідження була отримана до проведення оперативних втручань.

В основні групи спостереження та групи контролю були відібрані пацієнти, які на момент дослідження не мали супутніх захворювань. При необхідності, їх консультували лікарі інших спеціальностей.

Вік хворих варіював від 17 до 54 років. Розподіл пацієнтів за віком відображений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

#### Віковий розподіл основних груп дослідження та групи контролю

Вік хворих, роки.	Загальна кількість тематичних хворих		Розподіл хворих за віком у групах дослідження					
			1. Пацієнти з келоїдними рубцями.		2. Пацієнти з гіпертрофічними рубцями.		3. Група контролю.	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
17-25	38	51,4%	21	55,3%	17	47,2%	3	25%
26-35	22	29,7%	12	31,6%	10	27,8%	3	25%
36-45	10	13,5%	4	10,5%	6	16,7%	3	25%
46-54	4	5,4%	1	2,6%	3	8,3%	3	25%
Всього	74	100%	38	100%	36	100%	12	100%

Як видно з таблиці вік пацієнтів, які зверталися за кваліфікованою медичною допомогою, переважно становив 17-25 років, що складає 51,4% від загальної кількості хворих.

Розподіл хворих за гендерною ознакою наведений в табл. 2.2. Звертає на себе увагу те, що в усіх основних групах дослідження загальна кількість жінок переважала чоловіків.

Враховуючи той факт, що вибірка дослідження проводилась випадково, можна зробити висновок, що це пояснюється притаманним жіночій статі високим естетичним вимогам щодо вигляду свого обличчя та зовнішності взагалі.

Таблиця 2.2.

**Розподіл пацієнтів у залежності від статі**

Групи	Кількість хворих				
	Чоловіки		Жінки		
	Абс.	%	Абс.	%	
Пацієнти келоїдними рубцями	3	16	47,1%	22	42,3%
Пацієнти гіпертрофічними рубцями	3	13	38,2%	23	44,2%
Непошкоджена шкіра		5	14,7%	7	13,5%
Всього:		34	100%	52	100%

Під час проведення даного дослідження обов'язково враховувалась локалізація рубцевої тканини в топографоанатомічних ділянках голови та шиї. Це, в першу чергу, пояснюється складністю макрорельєфу, динамікою скорочення мімічних та жувальних м'язів, напрямком ліній натягу Лангера [130] та структурою шкіри в залежності від типу ковзання шкірних клаптів (зони ковзання, фіксації, проміжна) [131-136]. За нашими переконаннями саме ці особливості, що притаманні кожній окремій ділянці в різному ступені передбачають тип розвитку рубцевої тканини після пошкодження цілості шкіри та визначають складність комбінованої корекції.

Для визначення анатоμο-топографічної локалізації рубцевих тканин ми користувались фундаментальними джерелами [137-140]. Розподіл хворих із урахуванням анатомічних особливостей голови та шиї відображений на рис. 2.1. та в таблиці 2.3.

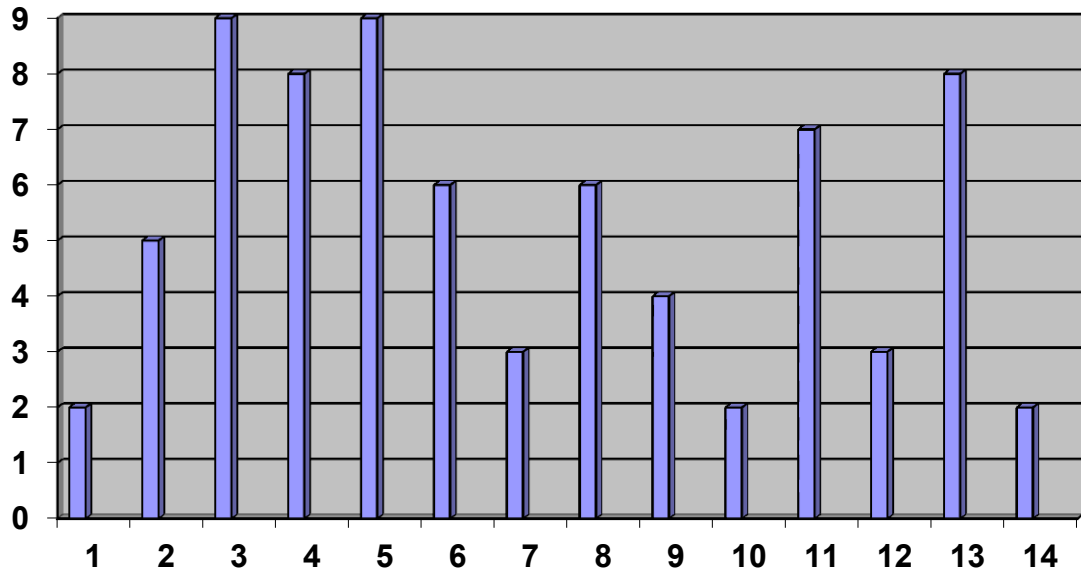


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів відносно локалізації рубцевозмінених тканин в анатомічних ділянках голови та шиї.

- 1 – ділянка очниці;
- 2 – підочна ділянка;
- 3 – вилична ділянка;
- 4 – щічна ділянка;
- 5 – привушножувальна ділянка;
- 6 – ділянка носа;
- 7 – ділянка рота;
- 8 – підборідна ділянка;
- 9 – серединна ділянка шиї;
- 10 – грудино-ключично-соскоподібна ділянка;
- 11 – бокові трикутники шиї;
- 12 – лобно-тім'яно-потилична ділянка;
- 13 – скронева ділянка;
- 14 – соскоподібна ділянка.

Нерідко рубцеві тканини розміщувались у межах двох чи більше анатомічних ділянок. У таких випадках за основну ділянку бралася та, в якій рубцевий масив займав більшу площу.

Таблиця 2.3.

**Розподіл пацієнтів із урахуванням локалізації і виду рубцевозміненої та непошкодженої шкіри**

Локалізація рубців, ділянки	Загальна кількість хворих	Групи досліджуваного контингенту		
		Пацієнти з келоїдними рубцями	Пацієнти з гіпертрофічними рубцями	Інтактна шкіра (контрольна група)
1	2	3	4	5
1. Очноямкова ділянка	2	–	2	1
2. Підочна ділянка	5	2	3	–
3. Вилична ділянка	9	6	3	–
4. Щічна ділянка	8	3	5	–
5. Привушножувальна ділянка	9	4	5	4
6. Ділянка носа	6	4	2	–
7. Ділянка рота	3	2	1	–
8. Підборідна ділянка	6	4	2	–
9. Серединна ділянка шиї	4	3	1	3
10. Грудино-ключично-соскоподібна ділянка	2	1	1	–
11. Бокові трикутники шиї	7	4	3	–

Продовження таблиці 2.3.

1	2	3	4	5
12. Лобно-тім'яно-потилична ділянка	3	2	1	1
13. Скронева ділянка	8	2	6	3
14. Соскоподібна ділянка	2	1	1	–
Всього:	74	38	36	12

Проаналізувавши дані таблиці 2.3. та рис. 2.1., можна зробити висновок, що в клінічній практиці частіше за все зверталися за допомогою хворі з

патологічними рубцями, які були локалізовані у виличній (9 осіб), привушно-жувальній (9 осіб), щічній (8 осіб), скроневій (8 осіб) та в ділянках бокових трикутників шиї (7 осіб).

Це, на наш погляд, викликано відношенням вказаних ділянок до зон фіксації та локалізації зазначених анатомічних зон на відкритих ділянках обличчя.

Вивчення індивідуальних особливостей та відмінностей клінічної картини рубцевих змін шкіри проводилось усім без винятку групам хворих, окрім пацієнтів, що відносились до групи контролю.

Основними клінічними критеріями, на які звертали увагу в усіх групах дослідження були:

- локалізація рубцевого процесу;
- відношення осі рубця до силових ліній шкіри та типу ковзання шкірних клаптів;
- термін виникнення рубця;
- визначення площі рубцевого масиву на різних етапах консервативної корекції;
- глибина залягання рубцевозмінених тканин;
- щільність рубцевої тканини (денситометрія);
- суб'єктивні ознаки (біль, парестезії, зуд);
- вплив рубця на функцію оточуючих анатомічних структур.

У таблиці 2.4. наведені дані про загальну кількість виконаних досліджень у хворих обох груп спостереження та групи контролю.

*Таблиця 2.4.*

**Розподіл пацієнтів відносно проведених методик дослідження**

Дослідження	Пацієнти з келоїдними рубцями	Пацієнти з гіпертрофічними рубцями	Група контролю	Всього
Біохімічні	48	40	12	100
Морфологічні	38	36	12	86
Спіральна комп'ютерна томографія	20	16	---	36
Планіметричне	38	36	---	74
Загалом:	144	138	124	296

**2.2. Біохімічні методи дослідження НО-ергічної системи шкіри**

Біохімічні дослідження проводились на кафедрі медичної, фізико-колоїдної, біоорганічної та біологічної хімії ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія".

Матеріалом для біохімічного дослідження були гомогенати рубцевозмінених тканин та непошкоджена шкіра (група контролю), які отримували після хірургічного витинання рубцевозмінених тканин та надлишків шкіри під час проведення ліфтингів і місцевопластичних оперативних втручань.

Для визначення концентрації  $[\text{NO}^-_2]$  до гомогенату тканин, що вивчалися додавали 1,8 мл  $\text{H}_2\text{O}$  та 0,2 мл 1% сульфанілової кислоти в 5% розчині  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Потім залишали на 7 хв. у темному місці при кімнатній температурі. Далі додавали 0,2 мл 1% водного розчину  $\alpha$ -нафтилетилендіаміну.

Після матеріал, що вивчався, перемішувався та залишався в темному місці при кімнатній температурі на 10 хв. По завершенню проводили калібровку  $\text{NaNO}_2$  різними концентраціями, при довжині хвилі ( $\lambda=539$  нм.)

Активність NOS визначалась наступним чином. В інкубаційному середовищі знаходилось 2,5 мл 0,1М три-НСІ, рН=7,4, що містить 10мМ  $\text{CaCl}_2$ , потім додавали 0,3 мл 320 мМ водного розчину НАДФН+Н\*. Реакцію запускали шляхом внесення 0,5 мл гомогенату тканин, що досліджувались. Проба активно перемішувалась та негайно відбиралась аліквота 0,2 мл для визначення вмісту продуктів аеробного окислення NO. Залишок проб інкубували при 37°C на 30 хв. Реакцію зупиняли шляхом внесення 0,02 мл 0,02% водного розчину азиду натрію [145].

Для визначення продуктів аеробного окислення NO відібрану аліквоту вносили в  $\text{H}_2\text{O}$ , потім додавали 0,2 мл 1% розчину сульфанілової кислоти в 5% розчині  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Залишали на 7 хв. у темному місці при кімнатній температурі. Після вищеперерахованого додавали 0,2 мл 1% водного розчину  $\alpha$ -нафтилетилендіаміну, перемішували та залишали в темному місці при кімнатній температурі на 10 хв. Після цього визначали концентрацію при  $\lambda=539$  нм.

Дана біохімічна методика визначення концентрації  $[\text{NO}^-_2]$  та активності NOS у гомогенатах келоїдних та гіпертрофічних рубців голови та шиї нами була використана вперше.

### **2.3. Морфологічне дослідження келоїдних і гіпертрофічних рубців голови та шиї**

Виготовлення гістологічних препаратів із тканин келоїдних та гіпертрофічних рубців проводились на базі обласного патологічного бюро м. Полтава та кафедри патоморфології з секційним курсом ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія".

Матеріалом для дослідження гістотопографії були інцизійні біоптати рубцевозмінених тканин анатомотопографічних ділянок голови та шиї, які отримувались після хірургічного висічення. Увесь біопсійний матеріал забирався з дозволу пацієнтів.

Для досягнення поставленої мети тканини рубців забарвлювали за методиками Маллорі, Харт+Ван-Гізон (у нашій модифікації – патент України на корисну модель №59649) [141] та амідочорним 10 В (у нашій модифікації – Патент України на корисну модель №60061) [142]. Для визначення стану

мікроциркуляторного русла келоїдних та гіпертрофічних рубців було проведене імуногістохімічне дослідження з використанням імуного маркеру VEGF.

Кількість гістохімічних та імуногістохімічних досліджень, що були проведені під час виконання наукового дослідження, в залежності від методики забарвлення, представлено в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6.

**Методи забарвлення відносно груп досліджуваного контингенту**

Група пацієнтів Метод забарвлення	Пацієнти з келоїдними рубцями	Пацієнти з гіпертрофічними рубцями	Контрольна група пацієнтів	Загальна кількість
Маллорі	32	21	3	56
гематоксилін-еозин	12	11	4	27
Харт+Ван-Гізон (у нашій модифікації)	38	36	12	86
Амідочорний 10В (у нашій модифікації)	38	36	12	86
маркер VEGF	17	15	8	40

З метою припинення аутолізу та запобігання денатурації білків тканини, що досліджувались, були зафіксовані в абсолютному 96° спирті. Відомо, що абсолютний 96° спирт є універсальним фіксатором і знімає необхідність у застосуванні додаткових заходів: таких як послідовна промивка та зневоднення гістологічного матеріалу перед заливкою.

В умовах патоморфологічної лабораторії досліджуваний матеріал був поміщений до заздалегіть заготовленого жовтого парафіну. Отримані парафінові блоки фіксували на блокотримачі ультрамікротому Сумського ВО „Selmi” УМТП–7 (серійний номер 8-31.4, ТУ 25-7401 0063-91). За допомогою вищезгаданого стеріоскопічного мікроскопу нами проводилося оцінювання отриманих напів тонких зрізів.

За допомогою спеціального пінцету (з тонкою робочою частиною) якісні зрізи знімалися із спинки ножа мікротому. Для забезпечення кращого розподілення та фіксації препарату на поверхні скла, матеріал переносили на краплі 10% розчину ацетона з дистильованою водою.

З метою покращення якості адгезії зрізів до поверхні покривного скла предметні скельця зі зрізами перед забарвленням поміщали на 24 години до термостату при температурі 45-50°C [143].

Методика Маллорі, що використовувалась нами для виявлення фібрину проводилася за наступною схемою [144]:

1. Зрізи доводили до води, йод вилучали спиртом.
2. Хромування проводили протягом 30 хв у суміші, що складалась із трьох частин 3% водного розчину  $K_2Cr_2O_2$  та однієї частини 10%  $HCl$ .
3. Після промивки водою проводились диференціювання протягом 1 хв у розчині перманганату.
4. Після промивання водою досліджуваний матеріал відбілювали 1% щавлевою кислотою ( $C_2H_2O_4$ ).
5. Дослідний матеріал переносили до барвника ГФВК на 12 діб.
6. Зневоднення в 90% спирті (спирт диференціює синій компонент).
7. Просвітлення та заключення в синтетичній смолі.

Для визначення просторової будови волоконних структур сполучної тканини у власних дослідженнях було застосовано метод забарвлення фукселіном за методикою Харт у нашій модифікації.

Відомо, що класичний спосіб Харта має вагомий недолік, а саме під дією концентрованого розчину соляної кислоти (1%) відбувається руйнація нуклеолеми, що певною мірою не відображає реальної будови відповідної тканини та може бути причиною отримання хибних результатів.

В основу запропонованої корисної моделі поставлене завдання розробити оптимальний спосіб забарвлення еластичних волокон зі збереженням основних структурних елементів клітин, шляхом удосконалення відомого, а саме підібрати оптимальну концентрацію соляної кислоти та зменшити тривалість занурення зрізів тканин у пікрофуксин.

Поставлене завдання вирішували розробкою оптимального способу забарвлення еластичних волокон кислою фарбою, який різниться від відомого зменшенням концентрації соляної кислоти та зменшенням тривалості занурення зрізів у пікрофуксин до 1хв.

Для забарвлення еластичних волокон використовували фукселін із дофарбуванням пікрофуксином.

Запропонований спосіб здійснювався наступним чином: тканина фіксувалась в абсолютному спирті, для фарбування нами використовувався заздалегідь профільтрований 5% розчин фуксиліну на 0,5% розчині соляної кислоти. Фукселін готували у великій керамічній склянці, розчиняли в 200 мл дистильованої води 2 г лужного фуксина та 4 г резорцина. Рідину доводили до кипіння та додавали 25 мл офіційного розчину півторахлористого заліза. Розчин кип'ятили протягом 5 хв, потім фільтрували. Спиртовий розчин фарби охолоджували та повторно фільтрували у градуйований циліндр, добавляли до 200 мл 96% спирту та 2 мл міцного розчину соляної кислоти.



Зрізи фарбували протягом 12–16 годин. Після промивання водою зневоднювали в 96% та абсолютному спирті, просвітлювали в креолі та заключали в бальзам.

Даний спосіб пропонуємо дофарбовувати пікрофуксином (сумішшю Ван–Гізон), але не за стандартною методикою протягом 3 хвилин, а тримати гістологічний препарат не більше 1 хвилини у відповідному розчині відомої концентрації.

Пікрофуксин готувався із концентрованого водного розчину пікринової кислоти та 1% водного розчину кислого фуксину. Обидва розчини змішували із розрахунку 10 мл пікринової кислоти на 1 мл фуксину.

Для визначення локальних змін у структурі нервових волокон та процесів демієлінізації у рубцевій тканині нами використаний спосіб забарвлення мієлінових волокон розчином амідочорний 10В (ex tempore) в нашій модифікації.

Поставлене завдання вирішувалось створенням способу забарвлення (ex tempore) мієлінових волокон розчином амідочорного 10 В, який відрізняється від відомих методик швидкістю виготовлення фарби та відсутністю артефактів, у результаті чого оптимізується його використання в екстреній клініко–лабораторній діагностиці дегенеративних процесів нервових волокон і визначення нейро–циркуляторної гіпоксії.

Запропонований спосіб здійснювався наступним чином: тканина, що досліджувалась фіксувалася в 10% розчині формаліну. Формувалися парафінові блоки та робилися тонкі зрізи, які згодом нами депарафінувалися в ксилолі.

Зрізи занурювали на 5–7 хв. до розчину щойно виготовленого барвника. Зрізи диференціювалися в 1% розчині оцтової кислоти, яка була виготовлена на 70° етиловому спирті. Наступним етапом виготовлення гістологічних препаратів є зневоднення зрізів у спиртах і просвітлення їх у ксилолі. Заключення зрізів у полістерол завершало процес виготовлення гістологічного препарату.

Позитивним ефектом вищезгаданої методики є швидкість, доступність та простота виготовлення всіх складових фарби. Відсутність артефактів та чіткість забарвлення тканин, що досліджуються.

Для реалізації імуногістохімічного дослідження напівтонкі зрізи рубцевих тканин наносились на адгезивні предметні скельця «Superfrost plus», депарафінізувалися відповідно до прийнятих лімітів. У подальшому для відновлення порушеної антигенної структури через попередню фіксацію тканини в формаліні проводили теплову індукцію епітопу. Останнє полягало в нагріванні скелець, що зануренні в цитратний буфер з рН 6.7, в автоклаві до температури +121 °С, протягом 8 хвилин. Інкубація зрізів мікропрепаратів із первинними антитілами проводилася у вологих камерах при температурі +23–25 °С протягом 30 хвилин.

Для визначення кількісних та якісних показників васкуляризації рубцевозмінених тканин при імуногістохімічному дослідженні нами

використовувався VEGF-росту ендотелію судин (клон VGI, Dako Cytomation).

#### **2.4. Використання спіральної комп'ютерної томографії для візуалізації розвитку та розміщення патологічних рубців**

З метою визначення глибини залягання, зовнішнього та внутрішнього об'єму, щільності рубцевої тканини нами використовувалась спіральна комп'ютерна томографія (рис 2.1).

Рис. 2.1. Пацієнт І., 24 роки. Історія хвороби № 84 Діагноз: гіпертрофічний рубець щічної ділянки справа. Відображення глибини залягання рубцевої тканини.

*I*-ділянка рубцевозмінених тканин.

Вищенаведений метод візуалізації використовувався в 36 хворих у складних та сумнівних із хірургічної точки зору випадках. Для проведення дослідження використовували апарат "СТ/L Dual", фірми Дженерал електрик (США). Товщина зрізу (слай) у всіх виконаних дослідженнях становила 2 мм. Аналіз даних проводився на підставі різниць щільностей. Щільність (коефіцієнт абсорбції) розраховувалась в одиницях Хаунсфільда (HU). Згідно цієї шкали коефіцієнт абсорбції води приймають за 0, кісткова тканина володіє найбільшою щільністю (+1000), повітря має найменшу щільність (-1000). Виходячи з вищенаведеного, для кожної тканини є свій власний коефіцієнт абсорбції, який в нормі являється постійною величиною. Для прикладу коефіцієнт абсорбції непошкодженої шкіри варіює в межах 20-24 од. HU [146, 147].

Завдяки тому, що детектори томографа дуже чутливі, вони виявляли різницю щільностей структур, яка становила менше 1%, тоді як на рентгенівському знімку людини фіксується різниця щільностей тільки 10%. Обробка та збереження діагностичних даних, що були отримані в результаті спіральної комп'ютерної томографії, проводилася на персональному

комп'ютері. Вищезазначене є дуже важливим для системного аналізу та статистичної обробки даних кожного конкретного хворого.

Спіральна комп'ютерна томографія виконувалась на базі діагностичного відділення Полтавського обласного онкологічного диспансеру.

### **2.5. Визначення площі рубцевих тканин**

Для об'єктивної оцінки зменшення площі зовнішнього об'єкту рубцевої тканини на різних етапах консервативної корекції нами було застосовано планіметричне дослідження. На рубець накладали стерильний лист целофану, на якому намічалися точки, що відповідали довжині та ширині рубця.

У випадках, коли рубець мав полігональну форму, відмірялись найвіддаленіші точки. Потім заздалегіть 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. Підраховувалась кількість квадратних міліметрів у середині контуру [41].

### **2.6. Статистичні методи дослідження**

Отримані дані оброблялися методом варіаційної статистики [148]. Для досягнення вищевказаного складали варіаційні ряди, враховуючи середню арифметичну ( $M$ ), середнє квадратичне відхилення, середнє квадратичної помилки ( $m$ ), критерій вірогідності ( $t$ ). За допомогою таблиць Стьюдента за критерієм вірогідності з урахуванням числа ступенів волі визначали вірогідність відмінності ознак ( $p$ ). Відмінності вважались за вірогідні при  $p \leq 0,05$ . Всі перераховані параметри та критерії визначались із використанням електронної таблиці Excel і пакету програм Microsoft Excel.

Для статистичного аналізу отриманих в результаті власних досліджень даних також використовували непараметричні методи стандартних статистичних пакетів програми (STATISTICA), які дозволяють безпосередньо оцінювати генеральну сукупність, її загальні властивості та перевіряти гіпотези щодо неї. Статистичний підхід обрано, ґрунтуючись на потужності непараметричних методів при невеликих обсягах вибірок, можливості його застосування для дослідження півкількісних і порядкових сукупностей. Непараметричні методи звільняють від знання закону розподілу досліджуваних сукупностей та обчислення їх основних параметрів, що аргументує їх значну перевагу над параметричними [149].

Із непараметричних методів при визначенні вірогідності показників дослідження нами було використано U-критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Відмінності вважались за вірогідні при  $p \leq 0,05$ .

Таким чином, всі перераховані методики дослідження були підібрані для раціонального дослідження механізмів розвитку, лікування та профілактики патологічних рубців голови та шиї. Використані в науковій роботі методики дослідження дозволили оптимізувати диференційну діагностику різних типів рубцевої тканини та контролювати динаміку клінічних змін на різних етапах консервативного лікування келоїдних та гіпертрофічних рубців.

### РОЗДІЛ 3. ГІСТОТОПОГРАФІЧНА БУДОВА КЕЛОЇДНИХ І ГІПЕРТРОФІЧНИХ РУБЦІВ ГОЛОВИ ТА ШИЇ

#### 3.1. Гістохімічні та імуногістохімічні особливості шкіри голови

Визначено, що при гістохімічному забарвленні амідочорним 10 В шкіра голови представлена епідермісом, сосочковим та сітчастим шарами дерми. Епідерміс представлений багатошаровим плоским епітелієм. На його поверхні виявляються шари зроговілих лусочок, що забарвлюються в темно-синій колір. Безпосередньо до рогових лусочок прилягають клітини зернистого шару. Останні мають світле ядро з поодинокими ядерцями. Довга вісь клітин є горизонтальною відносно базальної мембрани (горизонтальний анізоморфізм).

На відміну від клітин зернистого шару, шипуваті клітини утворюють 2-3 ряди вертикальних довгою віссю до базальної мембрани. Клітини шипуватого шару мають цитоплазму темно-сірого кольору і містять гранули. Ядро даних клітин має округлу форму і містить поодинокі ядерця. Наявність останніх свідчить про функціональну активність клітин шипуватого шару, що характеризує його роль у процесах репаративної регенерації.

Безпосередньо на базальній мембрані розміщені базальні клітини, які мають невеликий вінець цитоплазми і ядра перпендикулярно розміщені до базальної мембрани. Серед останніх виявляються багаточислені фігури мітозу, забарвлені в темний колір у порівнянні з оточуючими клітинами. Наявність багаточислених фігур мітозу в базальних клітинах свідчить про їх високу проліферативну активність.

Отже, запропонований нами імуногістохімічний метод забарвлення амідочорним 10 В дозволяє в більшій мірі, в порівнянні з загальновідомими забарвленнями, визначити функціональну активність клітин, що утворюють багатошаровий плоский епітелій.

Не менший інтерес при даному способі забарвлення викликає визначення структури сосочкового шару дерми. Встановлено, що звивистість базальної мембрани обумовлена різним розсташуванням мікросудин, що до неї прилягають. Так на місці виступів сосочкового шару визначаються пенетруючі (стержневі) мікросудини. У місцях вегетації епітелію вони розміщені паралельно до базальної мембрани (рис. 3.1).

Рис. 3.1. Будова епідермісу, сосочкового та сітчатого шару шкіри голови. Забарвлення амідочорним 10 В: Об.: x 20: Ок.: x 10:

- 1 – епідерміс;
- 2 – сосочки;
- 3 – мікросудини;
- 4 – сітчастий шар дерми;
- 5 – периваскулярні клітинні інфільтрації.

Необхідно відмітити, що навколо мікросудин сосочкового шару дерми виявляються багаточислені периваскулярні клітинні інфільтрати, які, вочевидь, забезпечують гомеостаз сосочкового шару. Сітчастий шар дерми представлений грубими пучками сполучної тканини, що забарвлюються у вишневий колір. Безпосередньо в даному шарі постійно зустрічаються судини більшого калібру, в порівнянні з судинами сосочкового шару.

При гістохімічному забарвленні за способом Маллорі шкіра лицевого відділу голови представлена багат шаровим плоским епітелієм. В епідермісі чітко візуалізуються основні клітинні диферони, що притаманні даному типу тканини. Дерма представлена сосочковим та сітчастим шарами, що мають особливості фіброархітектоніки.

Встановлено, що багат шаровий плоский епітелій забарвлюється за способом Маллорі в синій колір, роговий шар - у коричневий. Необхідно відмітити, що на висоті епітеліальних сосочків постійно зустрічаються базальні клітини з фігурами мітозу, які мають більш насичене забарвлення. Отже, репарація епітелію інтактної шкіри зумовлена проліферацією камбіальних клітин.

Сосочковий шар дерми щільно прилягає до базальної мембрани і представлений пухкою сполучною тканиною та мікросудинами, які перпендикулярно підходять до камбіального шару епідермісу. Дані мікросудини мають базофільний ендотелій, навколо якого визначається більш світлий периваскулярний шар, за яким знаходяться пучки колагенових волокон, що мають світло-коричневий колір.

Особливий інтерес представляє визначення відходження пенетруючих судин сосочків від магістральних, які розміщені паралельно до межі між епідермісом та сосочковим шаром дерми. Встановлено, що дані судини містять клітини ендотелію, ядра яких забарвлюються в темно-фіолетовий колір.

Сітчастий шар дерми при забарвленні за способом Маллорі представлений пучками грубоволокнистої сполучної тканини, які розділені між собою більш тонкими волокнами, що утворюють перегородки або септи (рис. 3.2).

Рис. 3.2. Вегетація епідермісу в сосочковий шар дерми. Забарвлення за Маллорі: Об.: x 10: Ок.: x 10:

1 – епідерміс;

2 – судини сосочків;

3 – сосочковий шар;

4 – колагенові волокна сітчастого шару дерми.

Проведене гістохімічне дослідження фукселін-пікрофуксином у нашій модифікації свідчить, що судини, які знаходяться на межі між сосочковим та сітчастим шаром, мають добре виражений ендотеліальний шар. При цьому в артеріолах еластичні волокна розподіляються між добре вираженим внутрішнім шаром (внутрішня еластична мембрана), в той час, як зовнішня еластична мембрана не має чітких контурів.

На відміну від сосочкового шару, в сітчастому шарі спостерігається агрегація як еластичних так і колагенових волокон (рис. 3.3).

Рис. 3.3. Будова дерми інтактної шкіри. Забарвлення фукселін-пікрофуксином: Об.: x 40: Ок.: x 10:

1 – еластичні волокна;

2 – колагенові волокна;

3 – артерії;

4 – вени.

У венулах, поряд із добре вираженим ендотеліальним шаром, пучки еластичних волокон рівномірно розподіляються в середньому гладком'язовому шарі. Дещо інший характер розподілення еластичних волокон спостерігається в сосочковому та сітчатому шарі дерми. Так у сосочковому шарі тонкі пучки еластичних волокон мають чорний колір, переплітаються з окремими пучками колагенових волокон, що забарвлені в вишневий колір.

Іноді серед пучків еластичних та колагенових волокон спостерігається наявність артеріол та венул, які з'єднуються між собою артеріо-венозними анастомозами. При цьому артерії мають чітко виражену внутрішню еластичну мембрану, яка має зубчасту форму та темний колір. Середній шар артерії представлений циркулярними м'язовими волокнами, що забарвлені в світло-зелений колір. Зовнішній шар представлений дрібними еластичними волокнами, які переходять у адвентицію судин. Анастомози, що відходять від артерій, представлені зигзагоподібними структурами. Іноді на місті згибів цих анастомозів відмічається наявність клубочкоподібних структур, що нагадують нервові закінчення (рис. 3.4.).

Рис. 3.4. Розміщення судин у дермі відносно волоконних елементів. Забарвлення за Хартом та Ван-Гізон: Об.: x 100; Ок.: x 10:

- 1 – артерія;
- 2 – вена;
- 3 – пучки колагенових волокон;
- 4 – пучки еластичних волокон;
- 5 – нервові закінчення.

Згідно наукових тверджень наявність артеріо-венозних анастомозів у шкірі обумовлена можливістю реагування на температурні подразники [92]. Тобто, завдяки нервовій регуляції у ділянках анастомозів регулюється кровонаповнення мікросудин, що знаходяться безпосередньо під епідермісом. Артеріо-венозні анастомози шкіри постійно знаходяться в стані фізіологічної регенерації. Про це свідчать результати імуногістохімічного забарвлення VEGF (рис. 3.5).

Рис. 3.5. Артеріо-венозний комплекс у сітчастому шарі дерми. Імуногістохімічне забарвлення з використанням маркера VEGF : Об.: x 40; Ок.: x 10:

1 – ендотелій судин;

2 – артеріола;

3 – венула;

4 – вихід клітинних елементів із судинового русла.

Встановлено, що при імуногістохімічному забарвленні у ділянках між сосочковим та сітчастим шаром постійно зустрічаються артеріоли, в яких чітко виражений ендотеліальний шар, клітини якого забарвлені в темно-коричневий колір. Венули мають більший просвіт, рівні контури ендотеліоцитів. Середній м'язовий шар не чітко виражений, однак у периваскулярних тканинах зустрічаються поодинокі клітини з сильно вираженою експресією до VEGF.

Таким чином, підводячи підсумки результатів гістохімічних та імуногістохімічних досліджень, можна зробити висновок, що епітелій дерми має багат шарову будову зі здатністю до зроговівання. Проліферативна активність епідермісу здійснюється за рахунок клітин базального шару і візуалізується у вигляді тіней мітозу, переважно на верхівках епітеліальних сосочків. За рахунок цього базальна мембрана епідермісу має звивистий хід.

На мітотичну активність клітин епідермісу безпосередньо впливають пенетруючі судини сосочкового шару. В останньому, поряд із мікросудинами, знаходиться пухка сполучна тканина, що представлена тонкими волокнистими структурами.

Між сосочковим та сітчастим шаром знаходяться аркадні (магістральні) артеріоли та венули, які різняться між собою розподіленням внутрішнього та зовнішнього еластичного шару.

У сітчастому шарі, що представлений пучками колагенових та еластичних волокон, постійно знаходяться артеріо-венозні анастомози, серед яких розміщені пучки нервових волокон. Вочевидь, завдяки нервово-гуморальній регуляції в артеріоло-венулярних анастомозах здійснюється регуляція кровопостачання сосочкового шару.



Таким чином, при гістохімічному та імуногістохімічному забарвленні інтактної шкіри голови та шиї чітко диференціюються основні клітинні диферони, волоконисті структури та судинні компоненти. Встановлено, що вегетація епідермісу здебільшого обумовлена мітотичним поділом базальних клітин.

Визначено, що багаточислені судини, що постійно регенерують, мають добре виражений ендотеліальний шар, просвіт цих судин розширений. Артеріоли та венули з'єднуються між собою артеріоло-венулярними анастомозами. Кровонаповнення судин чітко контролюється нервовою регуляцією.

Саме наявність великої кількості судин та їх постійна фізіологічна регенерація забезпечує збагачення тканин киснем та підтримує гомеостаз не пошкодженої шкіри.

### **3.2. Гістохімічні та імуногістохімічні особливості будови та формування келоїдних рубців**

Макроскопічно келоїдний рубець характеризується виступаючою частиною шкіри, що виходить за межі пошкодження, вкритий епідермісом, під яким знаходиться гіаліноподібна речовина.

З метою визначення гістотопографії келоїдних рубців, нами були проведені гістологічні способи забарвлення (гематоксилин-еозин), гістохімічні забарвлення за способом Маллорі та модифіковані нами способи: амідочорний 10 В, фукселін-пікрофуксин.

При вивченні гістологічних препаратів келоїдних рубців при забарвленні гематоксилин-еозином встановлено, що поверхня його покрита тонким епітеліальним шаром, який помірно вегетує в підлеглу сполучну тканину. Центральна зона келоїду представлена гомогеними еозинофільними масами, що зовні нагадують гіаліновий хрящ.

Центральна зона гіалінових мас відмежовується від сосочкового шару грубими пучками сполучної тканини. На межі із сосочковим шаром у келоїдному рубці виявляються багаточисельні судини, які проліферують із сітчастого шару дерми, представленого щільною волокнистою сполучною тканиною (рис. 3.6).

Рис. 3.6. Гістотопографічна будова келоїдного рубця. Забарвлення гематоксилин-еозин: Об.: x 10: Ок.: x 10:

- 1 – епідерміс;
- 2 – вегетація епідермісу;
- 3 – гомогенні еозинофільні маси;
- 4 – основа келоїдного рубця;
- 5 – судини.

З метою визначення гістохімічних особливостей волокнистих структур келоїдного рубця проведено гістохімічне дослідження. Встановлено, що при забарвленні за методикою Маллорі поблизу центральних гомогених гіалінових мас знаходяться ділянки фібриноїдного набухання колагенових волокон.

Останні майже повністю зруйновані з утворенням базофільних волокнистих фрагментів, а в окремих ділянках колагенові волокна набухають із утворенням фібриноїдних волокнистих структур (рис. 3.7).

Рис. 3.7. Ділянки фібриноїдного набухання келоїдозміненої рубцевої тканини. Забарвлення за Маллорі: Об.: x 40: Ок.: x 10:

- 1 – фрагментовані колагенові волокна;
- 2 – білкові композити;
- 3 – регресовані судинні компоненти.

Латеральні ділянки дерми, що прилягають до келоїдозміненої рубцевої тканини, при забарвленні за методикою Харт у нашій модифікації, характеризуються відокремленням зони гіалінозу від не пошкодженої дерми грубими пучками еластичних волокон, що забарвлені в темно-фіолетовий колір.

Гіпереластоз, що спостерігається в латеральних ділянках келоїдного рубця, на нашу думку, слід розцінювати, як адаптаційно-компенсаторний процес щодо утворення гіалінозу.

Особливий інтерес стосовно топографії келоїдного рубця представляє собою вивчення його основного шару. Встановлено, що основа келоїдного рубця доходить до меж із дермою, яка складається з грубих пучків колагенових волокон, забарвлених у червоний колір, які відокремлені один від одного пучками еластичних волокон, забарвлених у темно-фіолетовий колір (рис. 3.8).

Рис. 3.8. Ділянка дерми на межі з келоїдним рубцем. Забарвлення за Хартом (у нашій модифікації): Об.: x 20: Ок.: x 10:

- 1 – інтактна дерма;
- 2 – зона гіалінозу;
- 3 – еластичні волокна.

Між вищезазначеними волокнистими структурами знаходиться судинний пучок представлений артеріями та венами. В артеріях чітко визначені зовнішня та внутрішня мембрани, що забарвлені в фіолетовий колір.

Між мембранами розміщений циркулярний гладком'язовий шар, який забарвлений у зелений колір. На відміну від артерій, у венах пучки колагенових та еластичних волокон переплітаються між собою.

Вочевидь, що саме завдяки наявності в основі келоїду судинного пучка, навколо нього здійснюється компенсаторно-приспосувальний процес у вигляді гіпереластолізу (рис. 3.9). Саме недиференційована дисплазія сполучної тканини у вигляді гіпереластолізу обумовлює заміщення та обтурацію поодиноких судинних компонентів, чим ускладнює місцевий кисневодифіцитний стан келоїдозмінених тканин.

Рис. 3.9. Базальний (основний) шар келоїдного рубця. Забарвлення фукселін-пікрофуксином (у нашій модифікації): Об.: x 100: Ок.: x 10:

1 – артерія;

2 – вена;

3 – колагенові волокна;

4 – еластичні волокна.

Слід відзначити, що в деяких випадках, на серійних гістологічних зрізах в основі келоїдного рубця при забарвленні за методикою Харт, у нашій модифікації, виявляються невроми (рис. 3.10). Останні представлені концентричними, спіралеподібними мієліновими волокнами, які забарвлені в чорний колір. Між мієліновими волокнами виявляються пучки колагенових волокон, що забарвлені в червоний колір. На нашу думку саме при розростанні останніх відбувається часткова репаративна регенерація мієлінових волокон. Вочевидь наявність у товщі келоїдного рубця невром, що підпадають під компресію колагенових та еластичних волокон, обумовлює суб'єктивні відчуття пацієнтів (локальний біль, парастезії та свербіж).

Рис. 3.10. Формування невроми в основі келоїдного рубця. Забарвлення фукселін-пікрофуксином (у нашій модифікації): Об.: 100: Ок.: x 10:

1 – неврома;

2 – колагенові волокна;

З метою визначення морфогенезу келоїдних рубців, нами проведене гістохімічне та імуногістохімічне дослідження в його різних ділянках.

Встановлено, що при забарвленні амідочорним 10 В (у нашій модифікації) у ділянках келоїдних рубців, що прилягають до епітелію, спостерігається заміщення сосочкового шару дерми окремими пучками колагенових волокон. При цьому структура епідермісу зберігається з наявністю рогових лусочок (рис. 3.11).

Рис. 3.11. Заміщення сосочкового шару колагеновими волокнами. Забарвлення амідочорний 10 В (у нашій модифікації): Об.: 20: Ок.: x 10:.

- 1 – рогові лусочки;
- 2 – клітини базального шару епідерміса;
- 3 – базальна мембрана;
- 4 – колагенові волокна;
- 5 – клітинні інфільтрати.

У клітинах базального шару спостерігається вакуолізація та зменшення мітотичної активності. За рахунок цього базальна мембрана має рівний хід. Окремі пучки колагенових волокон склеюються між собою та поступово заміщують сосочковий шар, в складі якого виявляються аркадні мікросудини. Між пучками колагенових волокон зустрічаються поодинокі клітинні інфільтрації. Встановлено що, келоїдний рубець при даній методиці забарвлення складається з тонких фібрилярних структур.

Отже, на першому етапі формування келоїдного рубця спостерігається поступове заміщення сосочкового шару дерми пучками колагенових волокон, які утворюються завдяки наявності клітинних інфільтратів.

Друга стадія морфогенезу келоїдів характеризується фібриноїдним набуханням та некрозом колагенових волокон (рис. 3.12).

Рис. 3.12. Зміна тинкторіальних властивостей колагенових волокон сітчатого шару келоїду. Забарвлення амідочорний 10 В (у нашій модифікації): Об.: 40: Ок.: x 10:

1 – базальна мембрана;

2 – тинкторіально змінені колагенові волокна;

3 – основна зона келоїду.

4 – поодинокі судинні компоненти.

Пучки волокнистих структур при гістохімічному забарвленні амідочорним 10 В, за рахунок зміни їх тинкторіальних властивостей забарвлюються в червоний колір. На нашу думку, зміна цих властивостей при вищенаведеній методиці забарвлення, обумовлена явищем фібриноїдного набухання.

Останнє положення чітко підтверджується при забарвленні пікрофуксином у нашій модифікації. Встановлено, що на великому імерсійному збільшенні колагенові волокна втрачають свою поперечну посмугованість та набувають білувато-зеленого кольору (рис. 3.13).

Рис. 3.13. Явище фібриноїдного некрозу в основі келоїдного рубця. Забарвлення фукселін-пікрофуксином (у нашій модифікації): Об.: 100: Ок.: x 10:

1 – некроз;

2 – розрихлені колагенові волокна;

3 – просвіт судин.

Слід зазначити, що явище фібриноїдного некрозу постійно спостерігається в основній зоні келоїдного рубця. При цьому тонкі еластичні волокна, що відмежовують окремі колагенові пучки, зберігаються.

Фібриноїдне набухання, яке спостерігається в келоїдному рубці, свідчить про його постійне прогресування при хронічному перебігу під дією різних екзогенних чинників.

Як свідчать проведені нами імуногістохімічні дослідження з імуниим маркером VEGF, в артеріях дермального шару спостерігається плазморагія (рис. 3.14).

Рис. 3.14. Плазморагія з судин. Імуногістохімічне забарвлення з використанням маркера VEGF : Об.: x 100: Ок.: x 10:

- 1 – ендотеліальний (внутрішній) шар артеріол;
- 2 – середній шар артеріолярної стінки;
- 3 – зовнішній шар артеріолярної стінки;
- 4 – білковий депозит;
- 5 – ядра фіброцитів.

Артеріоли мають внутрішній ендотеліальний шар забарвлений у коричневий колір. Середній циркулярний гладком'язовий шар не експресує даний імуний маркер. Зовнішній шар артеріол має слабку експресію VEGF.

Між окремими артеріями та венулами розміщуються світлі гомогені структури білкового депозиту, серед якого знаходяться поодинокі витянуті ядра фібробластів.

Отже, в умовах прогресування келоїдного рубця в його основі, поряд із явищами фібриноїдного набухання колагенових волокон, відмічається плазморагія з судин. Саме завдяки фібриноїдному набуханню та плазморагії з судин у центральній зоні келоїдного рубця відмічається гіаліноз сполучної тканини.

Таким чином, плазморагія та накопичення білкового депозиту в периваскулярному просторі обумовлюють пригнічення місцевої гемодинаміки, що пояснює зменшення постачання кисню до тканин. Саме зниження оксигенації та підвищення проникності судинної стінки викликає

місцеву гемоциркуляторну гіпоксію. Тому, на нашу думку, для ліквідації місцевого кисневодефіцитного стану слід застосовувати емоксипін, який стабілізує судинну стінку та зменшує гіпоксію тканин шляхом пригнічення процесів ПОЛ.

### **3.3. Гістохімічні та імуногістохімічні особливості гіпертрофічних рубців**

Слід відмітити, що часто в клініці помилково визначають келоїдний рубець а не гіпертрофічний, що, в першу чергу, впливає на якість лікування.

Гістологічна будова гіпертрофічного рубця має низку особливостей по відношенню до келоїду. Перша особливість – глибока вегетація епідермісу в підлеглу сполучну тканину. Друга – відсутність зон незрілої сполучної тканини, третя – наявність великої кількості проліферуючих фібробластів, що утворюють грубі пучки волокон сполучної тканини [5, 19, 41].

Отже, проаналізувавши літературні дані, нами проведене більш поглиблене вивчення гістохімічних та імуногістохімічних особливостей гіпертрофічного рубця.

Встановлено, що при гістохімічному забарвленні за методом Маллорі, епідерміс, який покриває гіпертрофічний рубець, забарвлюється в синій колір. На відміну від келоїду в базальному шарі епідерміса гіпертрофічного рубця спостерігаються багаточисельні фігури мітозу, це пояснює його вегетацію в прилеглу сполучну тканину, завдяки чому базальна мембрана має звивистий хід і нечітко вираженні контури. Під нею розміщені множинні клітинні інфільтрати, ядра яких мають витягнуту форму та забарвлюються в темно-синій колір. Очевидно, що саме дані клітинні елементи слід віднести до клітин фібробластичного ряду (рис. 3.15).

Рис. 3.15. Вегетація епідермісу в сосочковий шар дерми. Забарвлення за методом Маллорі: Об.:x 20: Ок.: x10:

- 1 – вегетація епідерміса;
- 2 – клітинні інфільтрати;
- 3 – колагенові волокна.



Завдяки диференціюванню вищеописаних клітинних диферонів утворюються пучки колагенових волокон забарвлених у коричневих колір, що розміщені навколо окремих мікросудин.

Отже, тканина гіпертрофічного рубця морфологічно характеризується дисрегенераторним процесом у вигляді порушення співвідношення між епідермісом та підлеглими до нього шарами дерми.

Наявність дисрегенеративного процесу підтверджується при забарвленні гіпертрофічнозмінених рубцевих тканин фукселін-пікрофуксином у нашій модифікації (рис. 3. 16).

Рис. 3.16. Проростання волокнистих структур та вегетація клітинних елементів епідерміса. Забарвлення фукселінпікрофуксином (у нашій модифікації): Об.: x 100; Ок.: x 10:

1 – клітини епідермісу;

2 – колагенові волокна;

3 – еластичні волокна.

Встановлено, що клітини епідермісу забарвлюються в жовто-зелений колір, у той час як на місці сосочкового шару дерми в нормі спостерігається розростання грубих пучків еластичних волокон, забарвлених у чорний колір і зменшення пучків колагенових волокон, забарвлених у червоний колір.

Отже, дисрегенеративний процес підлеглих до епітелію сполучних тканин пояснюється якісним співвідношенням між пучками еластичних та колагенових волокон.

Центральна зона гіпертрофічного рубця харектиризується, при забарвленні за способом Маллорі, утворенням сот, у середині яких знаходяться пучки колагенових волокон, що мають коричневий колір. Поряд з ними розміщені клітинні елементи, що забарвлені в синій колір (рис. 3.17).

Рис. 3.17. Утворення комірок у центральній зоні гіпертрофічного рубця. Забарвлення за методом Маллорі: Об.:x 20: Ок.: x10:

1 – пучки колагенових волокон;

2 – судинні компоненти;

3 – клітинні інфільтрати.

Співвідношення між різнозабарвленими волоконними компонентами утворює дрібноствільникову структуру, навколо якої розміщені судинні компоненти.

Внутрішній судинний шар вистелений ендотелієм, що забарвлений в темно-фіолетовий колір. Навколо судин, що визначаються в товщі гіпертрофічного рубця, відмічається периваскулярний набряк і виявляються множинні клітинні елементи, переважно, фібробластичного типу.

Не менш цікавим, із точки зору ідентифікації волоконних структур, що розміщені в центральній ділянці комірок, представляють отримані нами дані після гістохімічного забарвлення амідочорним 10 В у нашій модифікації, які представлені на рис. 3. 18.

Рис. 3.18. Співвідношення комірок до мікросудинних компонентів сполучної тканини в гіпертрофічному рубці. Забарвлення амідочорним 10 В (у нашій модифікації): Об.: x 20: Ок.: x 10:

1 – просвіт мікросудини;

2 – волокнисті структури;

3 – трабекула.

Встановлено, що кожна комірка відокремлена мікросудинами з вираженим світлим просвітом. Частина комірки, що прилягає до мікросудини, представлена більш грубими пучками колагенових волокон. У центральній частині комірки знаходяться більш тонкі волокнисті компоненти та мікросудини.

Вочевидь, різна товщина волокнистих структур зумовлена окремими фазами колагенізації, що відбувається завдяки диференціюванню фібробластів.

Дане положення підтверджується результатами гістохімічного забарвлення за модифікованим нами способом Харт (рис. 3.19).

Рис. 3.19. Вени та артеріоли, що оточують сполучнотканині комірки. Забарвлення фукселін-пікрофуксином (у нашій модифікації): Об.: 40: Ок.: x 10:

1 – артеріола;

2 – вена;

3 – переваскулярний набряк;

4 – колагенові волокна.

Мікросудини, які кровопостачають окремі комірки, переважно представлені артеріолами та венами. У венах відсутнє чітке розподілення між еластичними волокнами та гладком'язовими клітинами, у той час як артеріоли мають чітко виражену внутрішню еластичну мембрану та гладком'язовий шар. Завдяки наявності артеріол та венул у септальних перегородках комірок у її периферичних ділянках створюються більш оптимальні умови для колагенізації.

Не менш важливу роль у процесі утворення гіпертрофічного рубця мають особливості його васкуляризації (рис. 3.20).

Рис. 3.20. Особливості васкуляризації гіпертрофічного рубця. Імуногістохімічне забарвлення з використанням маркера VEGF : Об.: x100: Ок.: x 10:

- 1 – венула;
- 2 – артеріола;
- 3 –периваскулярне просочування;
- 4 – ендотелій;
- 5 – адвентиція.

Встановлено, що при використанні імуногістохімічного маркера VEGF у зонах септ спостерігається виникнення судинних бруньок. Останні представлені моно або дихотомічним розділенням артеріол, які мають чітко виражений експресований у коричневий колір ендотелій, а також менш виражену ступінь експресії адвентиції.

Отже, з огляду на те, що VEGF являє собою васкулярний ендотеліальний фактор росту судин, можна певною мірою стверджувати, що трофіка гіпертрофічного рубця здійснюється за рахунок проліферації судинних компонентів. Саме постійний ріст мікросудин сприяє, на відміну від келоїду, в гіпертрофічному рубці ліквідації процесів фібриноїдного набухання та гіалінозу.

Таким чином, враховуючи отримані дані щодо гістохімічних та імуногістохімічних особливостей фіброархітекtonіки гіпертрофічних рубців нами було обгрунтовано вибір препарату емоксипін, що має виражену антиоксидантну, антигіпоксанту та капіляростабілізуючу дію.

## РОЗДІЛ 4.

### **КЛІНІКО – БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ІЗ КЕЛОЇДНИМИ ТА ГІПЕРТРОФІЧНИМИ РУБЦЯМИ**

#### **4.1. NO-синтазна активність рубцевозміненої шкіри**

Після відкриття ролі окиду азота в розвитку багатьох захворювань людини в науковців не викликає сумніву його участь у процесах регенерації та репарації. Загально відомо, що монооксид азоту є потужним вазодилататором, запобігає адгезії тромбоцитів, володіє імуномодулюючою дією та виконує нейротрансмітерні функції [99,105-107]. В останні роки з'явилися поодинокі наукові роботи про NO-терапію за допомогою плазмено-повітряного апарату „Плазмон”, який генерує NO-вмісний газовий потік для прискорення загоєння ран різного генезу.

Суперечливим є роль оксиду азоту в келоїдогенезі. З одного боку недостатність продукції NO конститутивними ізоформами NO-синтаз сприяє порушенню кровопостачання та розвитку гіпоксії у пошкодженій ділянці шкіри, з іншого боку – надмірне утворення оксиду азоту індукбельною NO-синтазою призводить до утворення цитотоксичного пероксинітриту та створює умови для активації колагеногенезу за рахунок активації експресії трансформуючого фактору-бета [101-103].

Тому ми вважаємо, що дослідження змін NO-ергічної системи рубцевозміненої шкіри, по-перше надасть можливість з'ясувати роль оксиду азоту в келоїдогенезі, по-друге – дозволить обрати патогенетично обґрунтовані шляхи терапевтичної корекції та профілактики рубцеутворення після різних пошкоджень цілісності шкірного покриву.

Для оцінки NO-системи шкіри нами визначалася загальна NO-синтазна активність та вміст нітрит-аніонів, як стабільних кінцевих продуктів метаболізму оксиду азота.

Аналіз результатів біохімічних показників, отриманих у результаті власних досліджень, дозволив установити активацію NO-ергічної системи, як рубцевозміненої, так і непошкодженої шкіри.

Нами було встановлено, що в гомогенаті келоїдного рубця активність загальної NO-синтази достовірно в 2,9 рази вища порівняно з контрольною групою пацієнтів. Даний показник у зразках гіпертрофічних рубців істотно не відрізняється від контрольної групи пацієнтів.

Аналізуючи загальну активність NO-синтази рубцевих змін шкіри, нами було отримано достовірне збільшення її в зразках келоїдних рубців порівняно з гіпертрофічними рубцевими змінами (табл. 4.1).

*Таблиця 4.1*

**Вміст нітрит-аніонів та активність NOS у досліджуваних зразках шкіри пацієнтів**

Показники \ Група пацієнтів	Контрольна група (n=5)	Пацієнти келоїдним рубцями (n=7)	Пацієнти з гіпертрофічними рубцями (n=7)
Вміст нітрит-аніонів мкмоль\г	0,066±0,029	0,125±0,006	0,075±0,028
p	P <sub>1-2</sub> ≤0,05; P <sub>1-3</sub> ≥0,05; P <sub>2-3</sub> ≥0,05.		
Загальна активність NO-синтаз мкмоль\г\хв	3,121±0,960	8,937±0,661	3,630±0,770
p	P <sub>1-2</sub> ≤0,05; P <sub>1-3</sub> ≥0,05; P <sub>2-3</sub> ≤0,05.		

Таким чином, активність NO-синтази є достовірно вищою в гомогенаті келоїдних рубців у порівнянні з контрольною групою та пацієнтами з гіпертрофічними рубцями.

Нами встановлено, що достовірне підвищення в 1,9 рази (192,3%) вмісту нітрит-аніонів спостерігалось у пацієнтів із келоїдними рубцями в порівнянні з групою контролю. Проаналізувавши даний показник у хворих із гіпертрофічними рубцями, було отримано не достовірні зміни порівняно з контрольною групою людей та пацієнтів із келоїдними рубцями.

Отже, в хворих із келоїдними рубцями достовірно збільшувалась активність NO-синтази та вміст нітрит-аніонів, що, за нашими переконаннями, сприяє активації колагеногенезу за рахунок індукції експресії трансформуючого фактору росту-бета (ТФР- $\beta$ ) в фібробластах. Цей фактор стимулює синтез фібробластами колагену, фібрoneктину та протеогліканів. Також вищезазначений фактор зменшує синтез колагенази та збільшує компенсаторно продукцію її інгібіторів, тим самим уповільнює руйнування тимчасового матриксу.

Відомо, що ТФР- $\beta$ 1 відповідає за стійкість келоїдних фібробластів до апоптозу. При загоюванні рани генетично запропонована загибель клітин бере участь у заміні грануляційної тканини на рубцеву. При цьому даний процес характерний для деяких основних клітинних диферонів, таких як фібробласти, клітини запалення, ендотелій та міофібробласти. Фібробласти, які були отримані з келоїдних рубців піддаються апоптозу в меншій мірі в порівнянні з фібробластами інтактної шкіри [77, 98].

Враховуючи отримані дані, можна дійти висновку, що для медикаментозного лікування та профілактики надлишкового колагеногенезу при рубцевих змінах шкіри доцільно використовувати селективні інгібітори індуцибельної NO-синтази.

Але, аміногуанідин, як представник даної групи препаратів, не пройшов клінічну апробацію та знаходиться на етапі лабораторного випробування. Виходячи з вищенаведеного, дана група препаратів не може бути застосована в повсякденній клінічній практиці.

Таким чином, одним із пріоритетних напрямків зниження вищеописаних біохімічних показників, що характеризують колагеногенез, на тлі покращення клінічної картини є підбір оптимальних груп препаратів.

Для реалізації цієї мети поряд із традиційними методами консервативного лікування ми використовували антиоксидант із вираженою антигіпоксантною та капіляростабілізуючою дією – емоксипін.

Емоксипін має виражену фібринолітичну активність, збільшує вміст циклічних нуклеотидів у тканинах, зменшує проникність судинної стінки, стабілізує клітинні біомембрани, інгібує агрегацію тромбоцитів та нейтрофілів.

Вибір вищеописаного препарату для консервативного лікування рубцевозмінених тканин пояснюється тим, що одним із основних факторів підвищення активності NOS є кисневодефіцитний стан, який притаманний рубцевій тканині, особливо келоїду.

#### **4.2. Клінічна характеристика келоїдних та гіпертрофічних рубців, що локалізовані в ділянках голови та шиї**

Келоїдні рубці локалізувались в усіх, без винятку, анатомо-топографічних ділянках голови та шиї хворих, що обстежувались та лікувались під час виконання наукового дослідження. Найчастіше даний тип рубцевозмінених тканин зустрічався в ділянці бокових трикутників шиї, привушножувальній, підборідній та виличній ділянках – 18 (47,4%) хворих від загальної кількості випадків.

Поверхня даного типу рубцевої тканини була рівна, блискуча та відносно зморщена. Колір келоїдних рубців варіював у значних межах від світло-червоного до темно-синього, саме ця особливість робить келоїд найпомітнішим та, виходячи з цього, найнебажанішим, як для пацієнта, так і для хірурга, типом рубцевої тканини (рис 4.1).

Важливою особливістю, притаманною лише для келоїдів, було відчуття парестезій - 27 хворих (71,1%), свербіжу - 31 хворий (81,6%) в ділянці рубцевозмінених тканин, котрі різною мірою турбували хворих. Біль різної інтенсивності відмічали 14 хворих (36,8%). Особливо вищезгадані суб'єктивні дані підсилювалися вночі та після впливу певних подразників (гоління, контакт із одягом тощо.)

Основними патогномонічними особливостями келоїдозмінених тканин є непропорційне збільшення зовнішніх рубцевих мас відносно внутрішньошкірного рубця та відсутність зворотнього розвитку, який характерний для інших типів рубцевих тканин.

Рис. 4.1. Пацієнт В., 32 роки. Історія хвороби №123. Діагноз: келоїдний рубець правої щічної ділянки.

Розподіл хворих із келоїдними рубцями голови та шиї відносно розміщення до ліній натягу Лангера відображений на рис. 4.2.

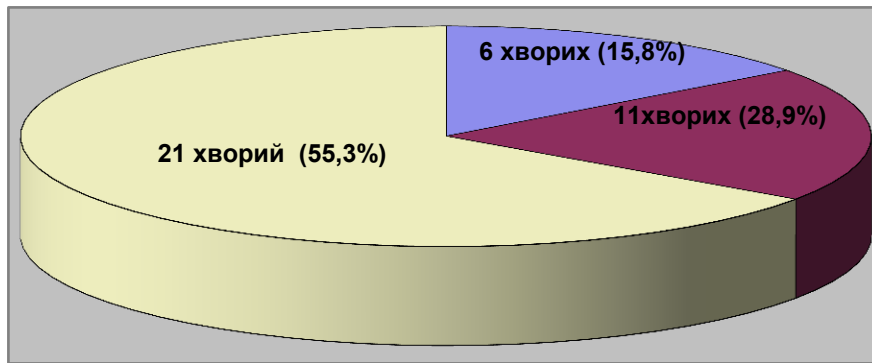


Рис. 4.2. Графічний розподіл пацієнтів із келоїдними рубцями розміщеними відносно ліній натягу Лангера.

Таким чином, кількість хворих у яких напрямок келоїдних рубців не співпадає із напрямком ліній Лангера становила 21 (55,3%). Частково з лініями Лангера рубцева тканина даної групи співпадала в 11 (28,9%) випадках. Найменша кількість хворих із келоїдами була при повному співпаданні вектора натягу з напрямком рубцевозмінених тканин 6 (15,8%) хворих.

Основною патогномонічною особливістю келоїдозмінених тканин є непропорційне збільшення зовнішніх рубцевих тканин відносно внутрішньошкірного рубця.

Вивчаючи клінічні особливості патологічних рубців голови та шиї, нами були зроблені певні висновки, які обумовлені гіпотетичними та не постійними величинами такими як, зміна щільності, глибина залягання рубцевозмінених тканин у товщу непошкодженої шкіри, колір, рівень поверхні рубця у відношенні до оточуючих тканин, об'єм та форма зовнішньої поверхні рубця. Саме ці критерії обумовлюють інтегральну характеристику рубцевої тканини.

Якщо виразити кожен з вищезгаданих характеристик у балах чи відсотках, то, використавши навіть найсучасніші досягнення математики, було б дуже важко дати об'єктивну та статистично вірогідну оцінку рубцевозміненим тканинам до та після консервативного лікування. Тому на подальшому етапі дослідження нами взято за мету розробку нової методики візуалізації та простеження динаміки клінічних змін.

З огляду на вищенаведене, для диференціювання типу рубцевої тканини та достовірної оцінки динаміки консервативної корекції на доопераційному етапі нами було використано спіральну комп'ютерну томографію патологічних рубців та поряд розташованих тканин.

Для порівняння динаміки змін та формування групи контролю було застосовано спіральну комп'ютерну томографію 6 хворим на доопераційному етапі. Цим хворим жоден із відомих консервативних методів лікування не застосовувався. Дані щодо коефіцієнту абсорбції нелікованих келоїдозмінених тканин представлені на рис. 4.3.



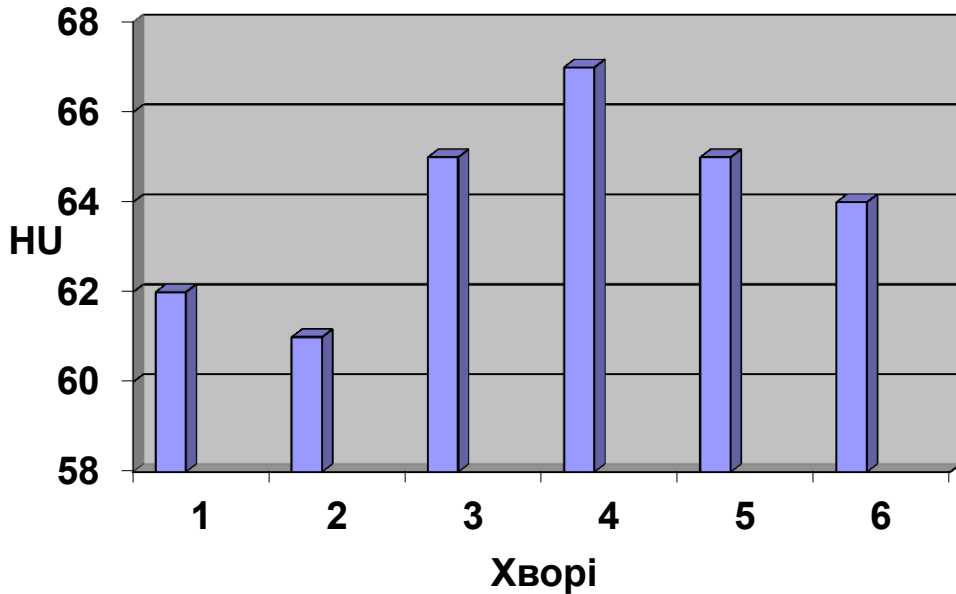


Рис. 4.3. Графічне відображення коефіцієнт абсорбції келоїдозмінених тканин.

Таким чином, можна зробити висновок, що щільність келоїдних рубців варіює в межах від 61 до 67 од. НУ. Середнє значення цього показника для нелікованих келоїдозмінених тканин становить  $64 \pm 2$  од. НУ.

Для підтвердження доцільності застосування в клініко-діагностичній практиці спіральної комп'ютерної томографії наводимо фрагмент та фотоаналіз із історії хвороби №85 (рис. 4.4).

Рис. 4.4. Пацієнт П., 22 роки. Історія хвороби № 85. Діагноз: келоїдний рубець правої щічної ділянки.

Для визначення глибини залягання та відношення рубцевих тканин стосовно органів та систем проводилися поетапне сканування досліджуваної ділянки з довжиною кроку „слай” 2 мм.

Окрім визначення площі внутрішньої частини рубця даний вид дослідження дозволяє визначити напрямок рубцевих тяжів та наявність сторонніх предметів у товщі рубцевозмінених тканин. Визначення цих показників важливе на етапах планування та визначення доцільності хірургічного лікування особливо не ятрогенних патологічних рубців.

Візуалізація пошкодженої ділянки в форматі 3 D чітко відображає локалізацію рубцевого процесу в топографоанатомічних ділянках голови та шиї людини (рис. 4.5., рис. 4.6.)

Рис. 4.5. Пацієнт П., 22 роки. Історія хвороби № 85. Глибина залягання та площа внутрішньотканиної частини рубця.

Рис. 4.6. Пацієнт П., 22 роки. Історія хвороби № 85. Відображення келоїдного рубця в форматі 3 D.

За час проведення дослідження нами проліковано 36 хворих із гіпертрофічними рубцями різних анатомопографічних ділянок голови та шиї. Найчастіше гіпертрофована рубцева тканина була локалізована в скроневих, щічних та привушно-жувальних ділянках – 16 (44,4%) випадків від загальної кількості хворих.

Під час огляду гіпертрофічні рубці представляли рубцевозмінену тканину, що височіла над поверхнею поряд розташованої непошкодженої

шкіри. Розподіл співвідношення гіпертрофічних рубців відносно ліній Лангера представлений на рис. 4.7.

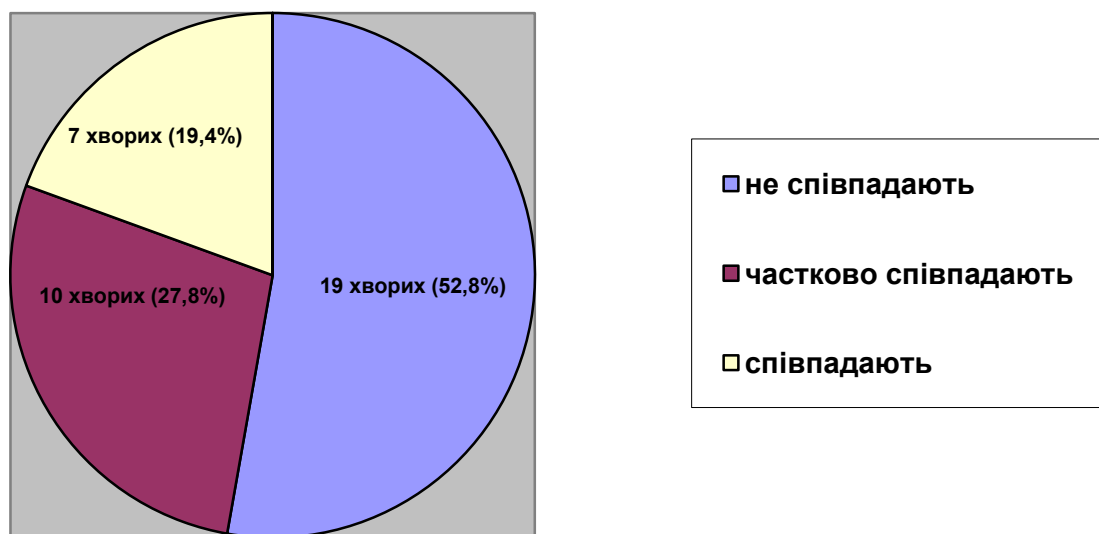


Рис. 4.7. Розподіл пацієнтів із гіпертрофічними рубцями, розміщеними відносно ліній натягу Лангера.

Таким чином, кількість хворих, у яких напрямок гіпертрофічних рубців не співпадав із напрямком ліній Лангера, становила 19 (52,8%) пацієнтів, частково з лініями Лангера рубцева тканина даної групи пацієнтів співпадала в 10 (27,8%) випадків. Найменша кількість хворих із гіпертрофічними рубцями була при повному співпаданні ліній натягу з напрямком рубцевозмінених тканин 7 (19,4%) хворих.

Колір гіпертрофічних рубців відрізнявся від кольору поряд розташованої непошкодженої тканини. Кольорова гама варіювала в значних межах від рожевого до блідо червоного (рис. 4.8).

У всіх випадках 36 (100%) хворих гіпертрофована рубцева тканина, на відміну від келоїдного рубця, відповідала межам пошкодження, саме цей показник нами використовувався як одна із основних патогномонічних ознак гіпертрофічного рубця.

Рис. 4.8. Пацієнт Т., 28 років. Історія хвороби №77. Діагноз: гіпертрофічний рубець у ділянці лівої очниці.

Скарги в усіх пацієнтів, що мали гіпертрофічні рубці, були направлені на дисгармонію та косметичний дефект відповідної до анатомо-топографічної ділянки. На відміну від келоїдного рубця біль, парастезії та свербіж у ділянці рубцевозмінених тканин не спостерігались.

Для достовірності поставленого клінічного діагнозу та статистичного аналізу нами було проведено спіральну комп'ютерну томографію хворим із гіпертрофічними рубцями, яким жоден із відомих методів консервативного лікування не виконувався (n=6). Показники коефіцієнту абсорбції представлені на рис. 4.9.

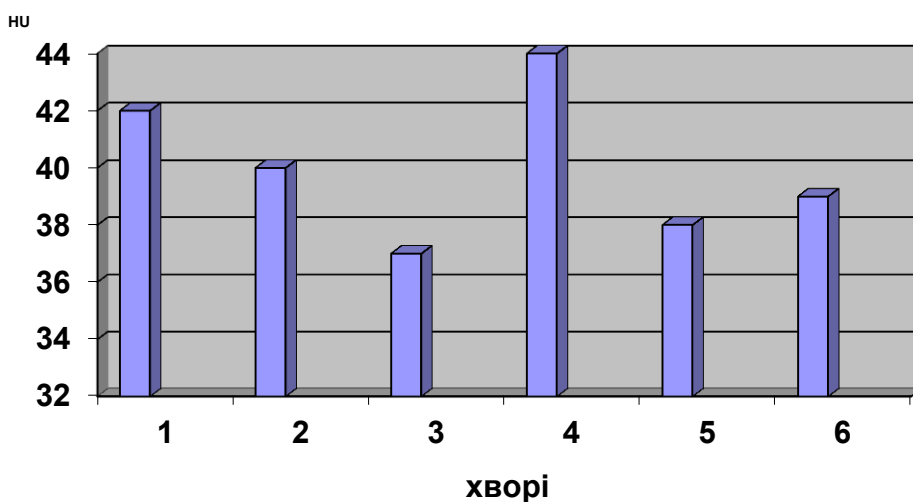


Рис. 4.9. Графічне відображення показників щільності гіпертрофічнозмінених тканин.

Таким чином, проаналізувавши рис. 3.9, можна прийти до висновку, що середнє значення коефіцієнту абсорбції гіпертрофічних рубців становить  $40 \pm 2,38$  од. НУ., а показники варіюють у значних межах від 37 до 44 од. НУ. Проведений денситометричний метод об'єктивно підтверджує, що коефіцієнт абсорбції келоїдного рубця значно вищий від непошкодженої шкіри та гіпертрофічного рубця.

Даний показник необхідний для врахування оцінки якості лікування та диференційної діагностики типу рубцевої тканини, що є важливим на етапі планування різних методик лікування, особливо хірургічної корекції.

## РОЗДІЛ 5.

### КЛІНІКО – БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА ДО ОПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ

#### 5.1. Рівень NO-синтаз рубцевозміненої шкіри при традиційному лікуванні

Призначаючи лікування пацієнтам першої та другої групи, обов'язково враховувався той факт, що до звернення кваліфіковане лікування жодним із відомих методів терапевтичної корекції рубцевих деформацій не проводилось.

Після закінчення курсу традиційного лікування, нами було проаналізовано активність NO-синтаз та концентрацію нітрит-аніонів у гомогенатах рубцевозміненої шкіри. Біоптати, що забиралися після хірургічного висічення, проводилися за відомими методиками підготовки до біохімічного дослідження.

Нами встановлено, що при застосуванні традиційного лікування хворим із келоїдними та гіпертрофічними рубцями загальна NO-синтазна активність у гомогенатах патологічних рубців вірогідно не змінилась, порівняно з пацієнтами до лікування.

Отримані дані біохімічного дослідження свідчать про те, що вміст стабільних кінцевих продуктів метаболізму оксиду азоту – нітрит-аніонів у біоптатах келоїдо- та гіпертрофічнозміненій шкірі голови та шиї після традиційного лікування достовірно не змінювався, порівнянно з хворими до лікування (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

#### Активність NO-синтаз і концентрація нітрит-аніонів рубцевозміненої шкіри до та після традиційного лікування

Показники Групи хворих	Активність NOS, мкмоль/г/хв	Вміст нітрит-аніонів, мкмоль/г
Контрольна група (n=12)	3,011±0,730	0,069±0,032
Пацієнти з келоїдними рубцями до лікування (n=7)	8,937±0,661	0,125±0,006
Пацієнти з гіпертрофічними рубцями до лікування (n=7)	3,630±0,770	0,075±0,028
Пацієнти з келоїдними рубцями після традиційного лікування (n=16)	7,220±0,572	0,096±0,026
Пацієнти з гіпертрофічними рубцями після традиційного лікування (n=11)	3,613±0,651	0,071±0,021
Показники статистичної достовірності отриманих результатів	$p_{1-2} \leq 0,05$ ; $p_{1-3} \geq 0,05$ ; $p_{1-4} \leq 0,05$ ; $p_{1-5} \leq 0,05$ ; $p_{2-4} \geq 0,05$ ; $p_{3-5} \geq 0,05$ ;	$p_{1-2} \leq 0,05$ ; $p_{1-3} \geq 0,05$ ; $p_{1-4} \leq 0,05$ ; $p_{1-5} \leq 0,05$ ; $p_{2-4} \geq 0,05$ ; $p_{3-5} \geq 0,05$ ;

Таким чином, із урахуванням вище наведеного, можна зробити висновок, що застосування гідрокортизону в комплексі з втиранням у зовнішню поверхню рубця гелю „Контрактубекс” майже не впливає на NO-ергічну систему: загальна NO-синтазна активність та вміст нітрит-аніонів вірогідно не змінювалась після традиційного лікування в порівнянні з хворими до лікування.

## **5.2. Клінічна характеристика рубцевозміненої шкіри при традиційному лікуванні**

Традиційне лікування було проведене 12 хворим із келоїдними та 14 хворим із гіпертрофічними рубцями голови та шиї. Аналіз клінічних змін проводився до початку та після традиційного лікування.

Традиційне медикаментозне лікування обмежувалось внутрішньорубцевими ін'єкціями комбінованого кортикостероїду, який складається з гормонів кори наднирників – гідрокортизону ацетат та втирання з поверхні рубцевої тканини протирубцевого гелю „Контрактубекс”.

Даний вид лікування після проведеного аналізу друкованих праць виявився найвживанішим для традиційного консервативного лікування патологічних рубців [1, 10, 111, 152].

Гідрокортизон вводився суворо в межі рубцевої тканини. Разова терапевтична доза становила не більше ніж 0,7 мл. на одне відвідування. Препарат застосовували не частіше ніж один раз на тиждень, курсом 5 ін'єкцій.

Втирання в поверхню рубця гелю „Контрактубекс” проводилося двічі на день уранці та на ніч. Даний гель втирався в рубцевозмінену поверхню повільними круговими рухами до утворення плівки. Протирубцевий гель усім хворим, не залежно від типу рубцевої тканини, застосовувався 60 діб.

Планіметричне дослідження проводилось всім пацієнтам без винятку, до та після традиційної методики лікування. Визначення площі рубця, що височіє над поверхнею непошкодженої шкіри, було важливим критерієм для підбору методик хірургічного лікування та визначення динаміки клінічних змін.

Оцінка зменшення зовнішньої площі келоїдозмінених рубцевих тканин до та після традиційного лікування представлена в таблиці 5.2.

*Таблиця 5.2.*

### **Показники планіметричного дослідження до та після традиційного лікування**

Лікування \ Тип рубцевої тканини	Хворі з келоїдними рубцями (n=12)	Хворі з гіпертрофічними рубцями (n=14)
Загальна площа рубцевої тканини до лікування	36,9 см <sup>2</sup>	26,7 см <sup>2</sup>

Середнє значення до лікування	$2,31 \pm 0,73 \text{ см}^2$	$2,43 \pm 0,18 \text{ см}^2$
Загальна площа рубцевої тканини після лікування	$32,6 \text{ см}^2$	$22,5 \text{ см}^2$
Середнє значення після лікування	$2,01 \pm 0,8 \text{ см}^2$	$2,05 \pm 0,16 \text{ см}^2$
Показники статистичної достовірності	$p_1 - p_2 \geq 0,05$	$p_1 - p_2 \leq 0,05$

З наведених даних можна зробити висновок, що загальна площа келоїдозміненої рубцевої тканини становила  $36,9 \text{ см}^2$  до лікування. Після проведеного лікування загальна площа рубцевої тканини пацієнтів першої групи зменшилась до  $32,6 \text{ см}^2$  на  $13,2\%$ . Середнє значення площі келоїдних рубців становило  $2,31 \pm 0,73 \text{ см}^2$  до лікування та  $2,01 \pm 0,8 \text{ см}^2$  та після внутрішньорубцевого введення гідрокортизону та втирання гелю „Контрактубекс”.

Достовірне зменшення загальної площі гіпертрофічних рубців на  $15,7\%$  відмічалось після традиційного лікування. Загальна площа рубцевої тканини пацієнтів другої групи до лікування становила  $26,7 \text{ см}^2$  та  $22,5 \text{ см}^2$  після лікування. Середнє значення площі гіпертрофічних рубців до лікування становило  $2,43 \pm 0,45 \text{ см}^2$ , після  $2,05 \pm 0,48 \text{ см}^2$  відповідно.

Оцінка суб’єктивних даних також проводилась на початку лікування та після закінчення тільки пацієнтам із келоїдними рубцями. Парестезії в ділянці келоїдних рубців до лікування відмічали 6 (50%) хворих, свербіж локально в рубцевозмінених тканинах був присутній у 9 (75%) нелікованих хворих. Біль різної інтенсивності та характеру зазначали 11 (91,7%) хворих до лікування.

Після застосування традиційного методу лікування нами було простежено динаміку суб’єктивних змін. Парестезії відмічали 2 (16,7%) хворих, локальний свербіж було визначено у 5 (41,7%) пролікованих пацієнтів. Відчуття болю було присутнє у 4 (33,3%) пролікованих пацієнтів (рис. 5.1).

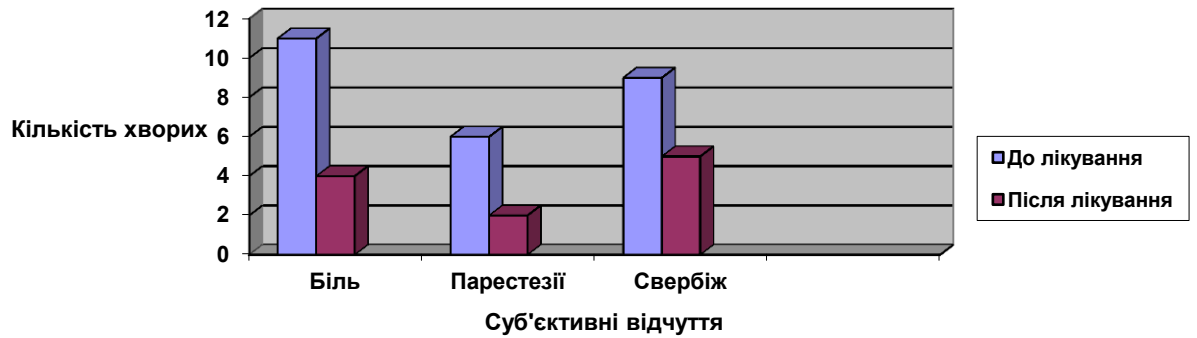


Рис. 5.1. Графічне відображення динаміки суб'єктивних змін до та після традиційного лікування.

На доопераційному етапі в суперечливих щодо глибини залягання та внутрішнього розміщення рубцевозмінених тканин нами використовувалась спіральна комп'ютерна томографія. Даний вид візуалізації рубцевозмінених тканин після традиційного лікування застосовувався 9 пацієнтам із келоїдними та 7 пацієнтам із гіпертрофічними рубцями. Дані щодо показників абсорбції традиційно лікованих пацієнтів із келоїдними та гіпертрофічними рубцями представлений на рис. 5.2 та рис. 5.3 відповідно.

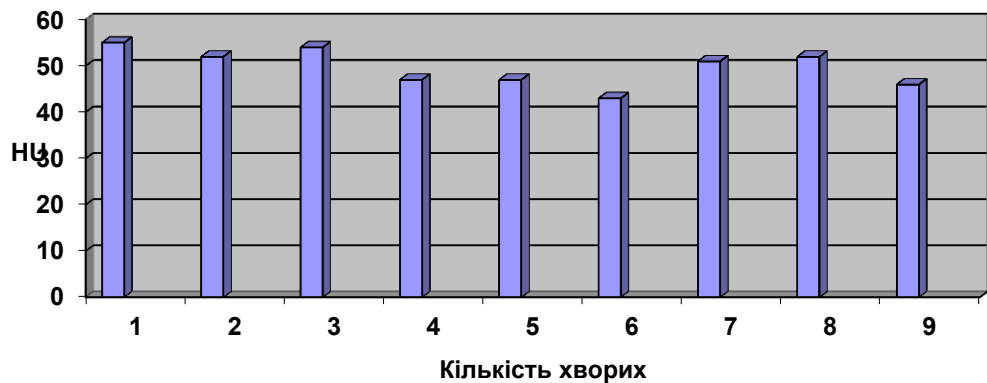


Рис. 5.2. Графічне відображення денситометричних показників келоїдних трубіців після лікування традиційним методом.

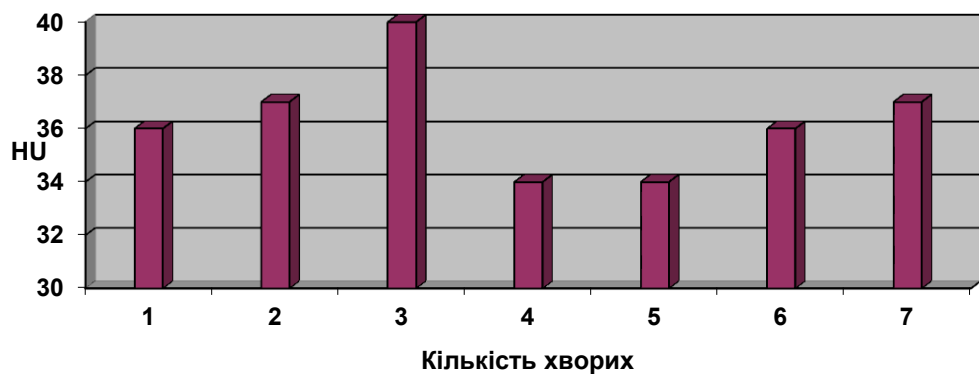




Рис. 5.3. Графічне відображення денситометричних показників гіпертрофічних рубців після традиційного лікування.

Таким чином, після проведення денситометричного методу визначення щільності келоїдних та гіпертрофічних рубців після традиційного лікування нами було отримано достовірне зменшення цього показника відповідно до нелікованих патологічних рубців.

Середнє значення щільності нелікованого келоїдного рубця становило  $64 \pm 2$  од. НУ, а лікованого традиційним методом  $49,7 \pm 3,8$  од. НУ.

Середнє значення коефіцієнту абсорбції не лікованих гіпертрофічних рубців становить  $40 \pm 2,38$  од. НУ. Після внутрішньорубцевих ін'єкцій гідрокортизону та зовнішнього застосування геля „Контрактубекс” середнє значення щільності гіпертрофічних рубців становить  $36,3 \pm 1,91$  од. НУ.

Важливим критерієм, що обов'язково враховувався при виконанні дослідження було визначення відсутності рецидивів келоїдних рубців після їх висічення.

Цей показник визначався через 6 місяців після хірургічного висічення келоїда. Із загальної кількості хворих рецидиви після хірургічного висічення на фоні консервативного лікування традиційним методом виник у 4 хворих, що становить 33,3% від загальної кількості пацієнтів даної групи спостереження.

Віддалені результати хірургічного лікування після традиційного метода консервативної корекції у пацієнтів із гіпертрофічними рубцями визначалися за типом рубцевої тканини. Оптимальним із естетичних міркувань вважається нормотрофічний рубець. Саме цей тип рубцевої тканини і був оптимальним результатом комплексного лікування.

Заключною характеристикою якості лікування гіпертрофічних рубців було виникнення нормотрофічного рубця після консервативної та хірургічної корекції. Нормотрофічні рубці виникли в 6 (42,9%) хворих, що отримували традиційне лікування від загальної популяції даної групи спостереження.

Таким чином, використання гормонотерапії в комплексі з місцевим застосуванням геля „Контрактубекс” певною мірою зменшує площу та щільність гіпертрофічних рубців. Денситометричні та планіметричні показники келоїдних рубців після традиційного лікування майже не змінилися.

### **5.3. Рівень NO-синтаз рубцевозміненої шкіри в хворих із гіпертрофічними та келоїдними рубцями після застосування емоксипіну та ультрафонофорезу геля „Контрактубекс”**

Після використання внутрішньорубцевих ін'єкцій антиоксиданту з вираженою антигіпоксантиною та капіляростабілізуючою дією емоксипіну в комбінації із ультрафонофорезом геля „Контрактубекс”, окрім, позитивної динаміки місцевих змін, значно змінилися і біохімічні показники, які нами визначалися.

Активність NO-синтази та концентрацію нітрит-аніонів у біоптатах рубцевозміненої шкіри нами було визначено по закінченню курсу лікування, який сумарно становив 24 дні.

Нами встановлено, що в хворих із келоїдними рубцями після застосування запропонованого нами способу лікування активність NO-синтази значно зменшилась, достовірно на 121,1% порівняно з групою контролю та на 216,9% від нелікованого келоїдного рубця відповідно.

У пацієнтів із гіпертрофічними рубцями активність NO-синтази достовірно зменшилась на 95% в порівнянні з інтактною шкірою. Відносно даних після лікування: достовірно активність специфічного ферменту зменшилась порівняно з нелікованим гіпертрофічним рубцем на 106,7%.

Значне зменшення вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніонів спостерігалось також в обох групах дослідження, яким застосовували запропонований спосіб лікування. Показник вмісту нітрит-аніонів у гомогенаті келоїдних та гіпертрофічних рубців наблизився до рівня донорів. У гомогенаті келоїдних рубців після запропонованого методу терапевтичної корекції вміст нітрит-аніонів достовірно зменшився в порівнянні з групою контролю в 1,1 рази (113,4%). Вміст метаболіту також зменшився порівняно з не лікованими келоїдними рубцями в 0,6 рази (60%) (табл.5.3).

Таблиця 5.3.

**Рівень NO-синтаз та концентрація нітрит-аніонів рубцевозміненої шкіри в хворих після застосування емоксипіну з ультрафонофорезом гелю „Контрактубек”**

Показники Групи хворих	Активність NOS, мкмоль/г/хв	Вміст нітрит-аніонів, мкмоль/г
Контрольна група (n=12)	3,011±0,730	0,069±0,032
Пацієнти з келоїдними рубцями до лікування (n=7)	8,937±0,661	0,125±0,006
Пацієнти з гіпертрофічними рубцями до лікування (n=7)	3,630±0,770	0,075±0,028
Пацієнти з келоїдними рубцями після запропонованого методу лікування (n=26)	4,121±0,539	0,076±0,024
Пацієнти з гіпертрофічними рубцями після запропонованого методу лікування (n=22)	3,231±0,551	0,068±0,027
Показники статистичної достовірності отриманих результатів	$p_{1-2} \leq 0,05$ ; $p_{1-3} \geq 0,05$ ; $p_{1-4} \leq 0,05$ ; $p_{1-5} \leq 0,05$ ; $p_{2-4} \geq 0,05$ ; $p_{3-5} \geq 0,05$ .	$p_{1-2} \leq 0,05$ ; $p_{1-3} \geq 0,05$ ; $p_{1-4} \leq 0,05$ ; $p_{1-5} \leq 0,05$ ; $p_{2-4} \geq 0,05$ ; $p_{3-5} \geq 0,05$

У пацієнтів із гіпертрофічними рубцями, котрі отримували запропоноване нами лікування вміст нітрит-аніонів достовірно зменшився у

всіх групах співставлення. Даний показник наблизився до контролю. Зменшення вмісту також спостерігалось в порівнянні з не лікованими на 110,2%.

Таким чином, на основі проведених власних біохімічних досліджень можна зробити заключення, що використання внутрішньорубцевих ін'єкцій емоксипіну та внутрішньотканине введення за допомогою ультрафонофорезу, гелю „Контрактубекс” радикально впливає на NO-ергічну систему рубцевозміненої шкіри різної морфологічної будови.

Запропонований нами метод терапевтичної корекції рубцевозміненої шкіри сприяє зменшенню активності NO-синтаз та вмісту нітрит-аніонів, що пригнічує активацію колагеногенезу.

#### **5.4. Клінічна характеристика рубцевозміненої шкіри після застосування емоксипіну та ультрафонофорезу геля „Контрактубекс”**

Медикаментозне лікування запропонованим нами методом було застосовано 48 хворим, 26 пацієнтів із келоїдними та 22 пацієнта з гіпертрофічними рубцями. Аналіз динаміки клінічних змін у хворих даної групи спостереження проводився на початку лікування, після медикаментозної корекції та по закінченню комплексного лікування.

Після визначення даних планіметричного дослідження щодо площі рубцевих тканин при первинному огляді та по закінченню консервативного лікування нами було отримано достовірне зменшення площі, як келоїдних так і гіпертрофічних рубців (табл. 5.4).

Загальна площа келоїдних рубців у хворих першої групи, що отримували запропоновану нами схему лікування, становила 59,3 см<sup>2</sup> після первинного огляду та 49 см<sup>2</sup> по закінченню внутрішньорубцевих ін'єкцій емоксипіну та ультрафонофорезу геля „Контрактубекс”.

Дані планіметричного дослідження доводять достовірне зменшення площі келоїдозмінених рубцевих масивів після застосування запропонованого лікування на 17,4 %.

Середнє значення площі келоїдних рубців становить 2,37±0,62 см<sup>2</sup> до лікування та 1,96±0,57 см<sup>2</sup> та після запропонованого лікування.

Загальна площа гіпертрофічнозміненої рубцевої тканини до лікування становила 50 см<sup>2</sup>, після терапевтичної корекції 39,2 см<sup>2</sup>. Середнє значення площі не лікованого гіпертрофічного рубця становить 2,27±0,65 см<sup>2</sup>, а лікованого 1,78±0,56 см<sup>2</sup> відповідно.

Вищенаведенні показники певною мірою відображають зменшення зовнішньої площі гіпертрофічних рубців після запропонованого медикаментозного лікування, а саме на 21,6 %.

*Таблиця 5.4.*

#### **Планіметричні показники до та після використання запропонованого лікування**

	Тип рубцевої тканини	Хворі з келоїдними рубцями (n=25)	Хворі з гіпертрофічними рубцями (n=22)
Лікування			

Загальна площа рубцевої тканини до лікування	59,3 см <sup>2</sup>	50 см <sup>2</sup>
Середнє значення до лікування	2,37±0,62 см <sup>2</sup>	2,27±0,65 см <sup>2</sup>
Загальна площа рубцевої тканини після лікування	49 см <sup>2</sup>	39,2 см <sup>2</sup>
Середнє значення після лікування	1,96±0,57 см <sup>2</sup>	1,78±0,56 см <sup>2</sup>
Показники статистичної достовірності	$p_1-p_2 \leq 0,05$	$p_1-p_2 \geq 0,05$

Відображення зменшення зовнішньої площі гіпертрофічного рубця та після запропонованого лікування представлено на рис. 5.4. та 5.5. Фрагмент із виписки історії хвороби № 29. Пацієнт Г., 32 роки. Діагноз помірно зрілий гіпертрофічний рубець правої підщелепної ділянки. Стан до та після запропонованого лікування.

Рис. 5.4. Пацієнт Г., 39 років. Історія хвороби № 2. Діагноз: гіпертрофічний рубець правої підщелепної ділянки. Стан до лікування.

Рис. 5.5. Пацієнт Г., 39 років. Історія хвороби № 2. Діагноз: нормотрофічний рубець правої підщелепної ділянки. Фото через 3 місяці після запропонованого лікування.

Достовірно змінилися характер та періодичність скарг після запропонованого лікування в пацієнтів із келоїдними рубцями. Так, при первинному огляді парестезії в ділянці келоїдозміненої шкіри відмічали 14 (53,8%) хворих, свербіж 21 (80,8%) хворих. На біль різної інтенсивності та характеру скаржились 23 (88,5%) хворих.

Після запропонованого лікування на відчуття парестезій скаржились 2 (7,7%) пацієнти, скарги щодо свербіжу висловлював один (3,8%) пацієнт. Біль різної інтенсивності та характеру був наявний у 5 (19,2%) пацієнтів. Динаміка суб'єктивних змін представлена на рис. 5.6.



Рис. 5.6. Графічне відображення суб'єктивних змін до та після запропонованого лікування.

Для відображення зменшення планіметричних показників та методики введення запропонованих лікарських засобів демонструємо фрагмент історії хвороби № 27.

Хвора П., 23 років, звернулась 02.03.2011р. до клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з реконструктивною хірургією голови та шиї ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) зі скаргами на рубцевозмінену шкіру шиї справа, постійний ниючий біль та свербіж у відповідній ділянці, що підсилюється вночі (рис. 5.7).

Рис. 5.7. Пацієнтка П., 21 рік. Історія хвороби № 27. Діагноз: келоїдний рубець правої підщелепної ділянки.

З анамнезу було встановлено, що рубець виник 3 місяці тому після оперативного втручання з приводу одонтогенної флегмони правої підщелепної ділянки.

Під час огляду: стан хворої задовільний. Обличчя симетричне. Шкірні покриви чисті, звичайного кольору. Регіональні лімфатичні вузли не пальпуються. Відкривання рота вільне, екскурсія суглобових голівок рівномірна, у повному обсязі.

У правому підщелепному трикутнику візуалізується рубцеве пошкодження шкіри. Рубець височіє над непошкодженою шкірою на 0,3 мм. Має прямолінійну форму та червоний колір. Шкіра, що оточує рубець звичайного кольору, суха, виразки та інші пошкодження цілісності шкірного покриву відсутні. Наявні статистичні порушення макрорельєфу тканин в місці локалізації рубця. Відношення вісі рубця до силових ліній (ліній Лангера) співпадають частково, на функціональні властивості поряд розташованих анатомічних структур не впливає (рис. 5.8).

Рис. 5.8. Пацієнтка П., 21 рік. Історія хвороби № 27. Діагноз: келоїдний рубець правої підщелепної ділянки. Реконструкція локалізації та форми рубцевозміненої шкіри в форматі 3 D.

Після проведення планіметричного дослідження були визначені зовнішні розміри рубцевозміненої шкіри: ширина – 0,4мм (визначалася в найширшій частині); довжина – 6см.

Для визначення остаточного діагнозу та для оптимізації хірургічної корекції в даному випадку нами було проведено спіральну комп'ютерну томографію. 04.03.2011 р. Встановлені наступні параметри: глибина залягання рубцевих тяжів до 12 мм, коефіцієнт адсорбції рубцевої тканини становив 64 од. НУ. Для порівняння коефіцієнт адсорбції поряд розташованої не пошкодженої шкіри становив 23 од. НУ (рис. 5.9).

Рис. 5.9. Пацієнтка П., 21 рік. Історія хвороби № 27. Діагноз: келоїдний рубець правої підщелепної ділянки. Відображення томографічного зрізу з візуалізацією глибини залягання рубцевих тканин.

На підставі скарг визначених даних анамнезу, клінічних та додаткових методів обстеження був встановлений основний клінічний діагноз: помірно зрілий, прямолінійний келоїдний рубець правої підщелепної ділянки.

З 04.04.2011 р. – проведений курс консервативного лікування келоїдного рубця, що включав у себе внутрішньорубцеві ін'єкції емоксипіну (по 0,5 мл через 2 дні кількістю 8) та ультрафонофорез із гелем «Контрактубекс» з частотою 2500 кГц та середньою інтенсивністю енергії 0,6 Вт/см<sup>2</sup>. Місцеве фізіотерапевтичне лікування проводилося через день, загальна кількість 12 відвідувань.

Огляд 04.05.2011 р. – скарги на біль та свербіж відсутні, спостерігається зменшення зовнішньої площі рубцевої поверхні (ширина 0,2 мм, довжина 5 см), рубець на рівні непошкодженої шкіри. Статистичні порушення макрорельєфу тканин в місці локалізації рубця не спостерігаються. Рубець набув кольору непошкодженої шкіри. На притаманні функціональні властивості поряд розташованих анатомічних структур рубцева тканина не вплинула (5.10).

Рис. 5.10. Пацієнтка П., 21 рік. Історія хвороби № 27, стан рубцевозмінених тканин після закінчення запропонованого методу лікування.

Денситометричне дослідження проводилося 12 хворим із келоїдами та 9 хворим із гіпертрофічними рубцями після запропонованого лікування на етапі вибору методики хірургічної корекції (рис. 5.11 та 5.12).

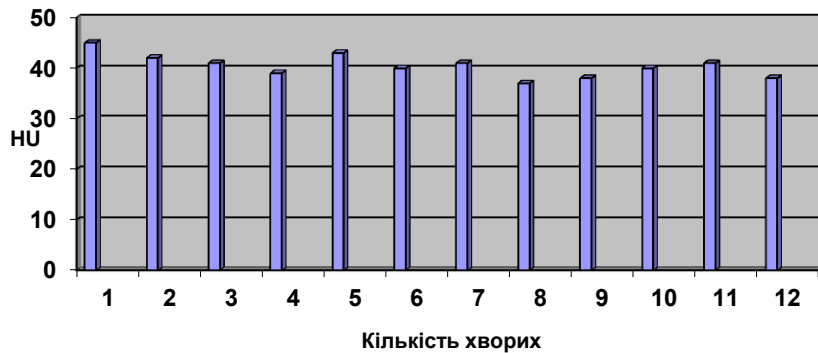


Рис. 5.11. Графічне відображення денситометричних показників келоїдних рубців після запропонованого лікування.

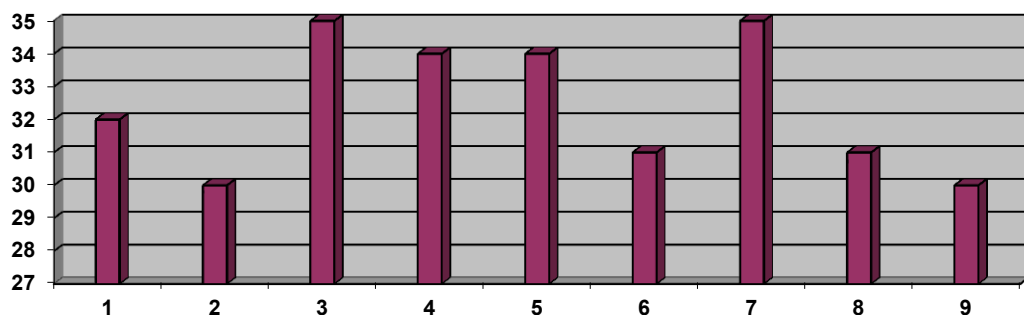


Рис. 5.12. Графічне відображення денситометричних показників гіпертрофічних рубців після запропонованого методу медикаментозного лікування.

Показник коефіцієнту абсорбції значно зменшився в порівнянні з нелікованими келоїдними та гіпертрофічними рубцями. Так, середнє значення келоїдозмінених тканин після запропонованого лікування становило  $40,4 \pm 2,18$  од. НУ, а щільність тканин пролікованих гіпертрофічних



рубців становила  $32,4 \pm 1,95$  од. НУ. Цей показник зменшився на 36,9% по відношенню до нелікованого келоїду. Щільність лікованого гіпертрофічного рубця запропонованим методом терапевтичної корекції зменшилась на 18,9 % від нелікованого.

Із загальної популяції хворих із келоїдними рубцями, котрі отримували ін'єкції емоксипіну та фізіотерапевтичне застосування протирубцевого геля „Контрактубекс” рецидиви спостерігались у 3 (11,5%) хворих.

Нормотрофічний рубець утворився в 19 (86,4%) пацієнтів після хірургічної корекції на фоні медикаментозної підготовки запропонованим методом.

Таким чином, після використання емоксипіну в комплексі з введенням геля „Контрактубекс” за допомогою ультрафонофорезу спостерігається позитивна динаміка клінічних змін порівняно з традиційним консервативним лікуванням. Значно зменшилась площа та щільність рубцевих масивів у порівнянні з нелікованими келоїдними та гіпертрофічними рубцями. У пацієнтів із келоїдними рубцями, що лікувалися запропонованим методом, спостерігалось значне зменшення суб'єктивних даних та значно зменшилась кількість післяопераційних рецидивів порівняно з нелікованими хворими.

## РОЗДІЛ 6.

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У зв'язку з бурхливим розвитком сучасної пластичної та реконструктивної хірургії голови та шії, підвищеними естетичними вимогами пацієнтів щодо зовнішнього вигляду, виникає необхідність модернізації відомих та розробки нових методів патогенетичного лікування рубцевозміненої шкіри на доопераційному етапі.

Не зважаючи на той факт, що велика кількість методів профілактики та лікування рубців різного генезу давно відомі, функціональний та косметичний ефект залишається незадовільним. Приблизно в 25 млн. людей у світі щорічно виникають патологічні рубці [33, 80, 114]. Більшість цих рубцевих змін шкіри викликають виражені естетичні та функціональні порушення, що певною мірою впливають на якість життя.

На основі проведеного аналізу численних наукових медичних джерел було встановлено, що єдиного погляду на етіологію, патогенез, лікування та профілактику патологічних рубців натепер не існує.

Вивчаючи етіологічні та патогенетичні аспекти утворення патологічних рубців, ми підтвердили їх поліетіологічну природу. Нами було визначено та підтверджено, що серед етіологічних чинників високий відсоток складають:

- вплив нейрогуморальної регуляції, особливо гормонів кіркової речовини наднирників [41, 75];
- порушення внутрішньоклітинного гомеостазу (дисрегуляція між кератиноцитами та фібробластами) [3, 53, 54, 64];
- порушення процесів апоптозу [76-78, 98];

- локалізація відносно зон ковзання та фіксації, розташування рубцевих тканин відносно ліній натягу Лангера [130-136];
- наявність прихованої інфекції у рані [1, 9, 20, 41].

На наш погляд, одним із основних чинників, що регулює механізм розвитку патологічних рубців, а саме контролює процес колагеносинтезу над колагенолізісом, є місцева гіпоксія.

Кисневодефіцитний стан обумовлює гіповаскулярна будова келоїдного та, дещо в меншій мірі, гіпертрофічного рубця. Наявні в товщі патологічних рубців дрібні судинні компоненти регресують, їх просвіт значно звужений та іноді взагалі обтурований [5, 16, 41].

Вплив гіпоксії на структурність біомембран призводить до порушення активного функціонування клітин. Цей процес викликає неконтрольований (хаотичний) колагеносинтез, що є характерним для просторової будови сполучної тканини келоїдних рубців. Саме цей процес колагеноутворення та синтезу міжклітинного матриксу визначає специфічність архітекtonіки сполучної тканини патологічних рубців [97-100].

Вплив місцевої гіпоксії на механізм розвитку патологічних рубців голови та шиї був підтверджений нами після проведення гістохімічних та імуногістохімічних методик забарвлення біоптатів інтактної шкіри, келоїдних та гіпертрофічних рубців.

При гістохімічному та імуногістохімічному забарвленні інтактної шкіри обличчя чітко диференціюються основні клітинні диферони, волоконні структури та судинні елементи. Встановлено, що вегетація епідермісу здебільшого обумовлена мітотичним поділом клітин базального шару.

Визначено, що численні судини, що постійно регенерують, мають добре виражений ендотеліальний шар, із розширеним просвітом. Артеріоли та венули з'єднуються між собою артеріоло-венулярними анастомозами. Кровонаповнення судин чітко контролюється нервовою регуляцією. На нашу думку, наявність великої кількості судин та їх постійна фізіологічна регенерація забезпечує збагачення тканин киснем та підтримує гомеостаз непошкодженої шкіри.

При морфологічному дослідженні келоїдних рубців нами вважалося за доцільне провести морфологічне обґрунтування явищ гіпереластозу, як адаптаційно-компенсаторного процесу щодо формування гіалінозу. Саме не диференційна дисплазія сполучної тканини обумовлює заміщення та обтурацію поодиноких судинних компонентів, чим ускладнює місцевий кисневодефіцитний стан келоїдозмінених тканин.

Одними із основних диференційних ознак келоїдних рубців, що відрізняє його від інших типів рубцевозмінених тканин, є наявність у пацієнтів скарг стосовно свербіжу, парестезій та локального болю [6, 10, 12, 24].

Нами морфологічно обґрунтовані суб'єктивні дані пацієнтів із келоїдними рубцями після гістохімічного забарвлення фукселінпікрофуксином у нашій модифікації. Встановлено, що в товщі келоїдного рубця наявні невроми, що характеризуються концентричними,

спіралеподібними пучками мієлінових волокон. На нашу думку наявність невром, що знаходяться під компресійною дією колагенових та еластичних волокон, сприяє виникненню скарг у пацієнтів стосовно парестезій, свербіжу та локального болю.

Відомо, що нелікований келоїд у 90 % випадків рецидивує після хірургічного висічення [5, 6, 65, 80].

Після фарбування інцизійних біоптатів келоїдних рубців амідочорним 10 В у нашій модифікації в основній зоні та в зоні росту чітко відмежовується гомогена маса–детрит. Саме присутність детриту, на наш погляд, спричиняє рецидиви після хірургічного висічення келоїду. Тому, нами було запропоновано застосування гістохімічного забарвлення інцизійного біоптату після видалення келоїдозмінених тканин для визначення наявності в ньому детриту разом із непошкодженими тканинами, що розміщені глибше.

Деякі автори висвітлюють розвиток мукоїдного та фібриноїдного набухання волоконних елементів патологічних рубців та пояснюють виникнення даних процесів судино-стромального порушення обміну білка домінуванням функціонально активних та гігантських фібробластів [6, 9, 11, 79].

Під час проведення імуногістохімічного дослідження з маркером VEGF в умовах прогресування келоїдного рубця в його основі, поряд із явищами фібриноїдного та мукоїдного набухання колагенових волокон, відмічалася плазморагія судин. На наш погляд, активна міграція клітинних елементів із судинового русла обумовлює розвиток судино-стромальних диспротеїнозів. Саме завдяки фібриноїдному набуханню та плазморагії судин у центральній зоні келоїдного рубця відмічається гіаліноз сполучної тканини.

Таким чином, плазморагія та накопичення білкового депозиту в периваскулярному просторі обумовлює гальмування місцевої гемодинаміки, що пояснює зменшення транспорту кисню до тканин. Саме зменшення оксигінації та підвищення проникності судинної стінки викликає місцеву гемоциркуляторну гіпоксію. Тому, на нашу думку, для ліквідації місцевого кисневодефіцитного стану слід застосовувати препарати, що стабілізують судинну стінку та зменшують гіпоксію тканин шляхом пригнічення процесів ПОЛ.

У роботах вітчизняних та закордонних науковців, які вивчали патоморфологічні особливості гіпертрофічних рубців, зустрічаються дані про порушення кількісного та якісного співвідношення основних клітинних диферонів, волоконних елементів та судинних компонентів [5, 20, 41].

Проведене нами морфологічне дослідження дозволяє встановити, що тканина гіпертрофічного рубця морфологічно характеризується дисрегенераторним процесом у вигляді порушення співвідношення між епідермісом та підлеглими до нього шарами дерми.

Імуногістохімічне забарвлення з маркером VEGF підтверджує літературні дані стосовно відсутності процесів фібриноїдного набухання та гіалінозу в тканині гіпертрофічного рубця [6, 12, 90]. Було визначено, що

постійний ріст мікросудин сприяє в гіпертрофічному рубці ліквідації процесів фібриноїдного набухання та гіалінозу, на відміну від келоїду.

У літературі зустрічаються поодинокі дослідження іноземних авторів, що пов'язують виникнення келоїдних та гіпертрофічних рубців із екзо- та ендogenous оксидом азоту, головним клітинним посередником [101-103].

Останні наукові розробки в своїй більшості пов'язані з розшифруванням механізмів міжклітинної комунікації та регуляції метаболізму клітин. Визначним пріоритетним досягненням стало відкриття властивостей ендogenous оксиду азоту (NO), як поліфункціонального регулятора різних активних метаболічних процесів людського організму [104-107].

Нами підтверджені літературні дані про те, що певну роль серед основних етіологічних чинників утворення патологічних рубців відіграє NO-ергічна система. Саме надлишкова кількість NO, як міжклітинного посередника, викликає вазодилатацію та накопичення пероксинітриту.

Враховуючи отримані власні дані, доведена роль оксиду азоту в патогенезі рубцевих змін шкіри. З одного боку недостатність продукції NO конститутивними ізоформами NO-синтаз сприяє порушенню кровопостачання та розвитку гіпоксії у пошкодженій ділянці шкіри, з іншого – надмірне утворення оксиду азоту індукційною NO-синтазою призводить до утворення цитотоксичного пероксинітриту та створює умови для активації колагеногенезу за рахунок активації експресії трансформуючого фактору-β.

Результати активності NO-синтаз та концентрацію нітрит-аніонів, як стабільних кінцевих продуктів метаболізму оксиду азота у всіх групах спостереження та інтактній шкірі відображені в табл. 6.1.

Таблиця 6.1.

**Відображення активності NO-синтаз та концентрації нітрит-аніонів на різних етапах дослідження**

Показники Групи хворих	Активність NOS, мкмоль/г/хв	Вміст нітрит-аніонів, мкмоль/г
Контрольна група (n=12)	3,011±0,730	0,069±0,032
Пацієнти з келоїдними рубцями до лікування (n=7)	8,937±0,661	0,125±0,006
Пацієнти з гіпертрофічними рубцями до лікування (n=7)	3,630±0,770	0,075±0,028
Пацієнти з келоїдними рубцями після традиційного лікування (n=12)	7,220±0,572	0,096±0,026

Пацієнти з гіпертрофічними рубцями після традиційного лікування (n=14)	3,613±0,651	0,071±0,021
Пацієнти з келоїдними рубцями після запропонованого методу лікування (n=26)	4,121±0,539	0,076±0,024
Пацієнти з гіпертрофічними рубцями після запропонованого методу лікування (n=22)	3,231±0,551	0,068±0,027
Показники статистичної достовірності отриманих результатів	$p_{1-2} \leq 0,05$ ; $p_{1-3} \geq 0,05$ ; $p_{1-4} \leq 0,05$ ; $p_{1-5} \leq 0,05$ ; $p_{2-4} \geq 0,05$ ; $p_{3-5} \geq 0,05$ ; $p_{2-6} \leq 0,05$ ; $p_{3-7} \leq 0,05$ ; $p_{4-6} \leq 0,05$ ; $p_{5-7} \leq 0,05$ .	$p_{1-2} \leq 0,05$ ; $p_{1-3} \geq 0,05$ ; $p_{1-4} \leq 0,05$ ; $p_{1-5} \leq 0,05$ ; $p_{2-4} \geq 0,05$ ; $p_{3-5} \geq 0,05$ ; $p_{2-6} \leq 0,05$ ; $p_{3-7} \leq 0,05$ ; $p_{4-6} \leq 0,05$ ; $p_{5-7} \leq 0,05$ .

Враховуючи отримані дані встановлено, що в хворих із келоїдними рубцями після застосування власно запропонованого способу лікування, активність NO-синтаз значно зменшилась, достовірно на 121,1% в порівнянні з групою контролю та на 175,2% порівняно з традиційним методом консервативного лікування і на 216,9% від нелікованого келоїдного рубця відповідно.

У пацієнтів із гіпертрофічними рубцями активність NO-синтази достовірно зменшувалась на 95% в порівнянні з інтактною шкірою. Після лікування запропонованим методом активність специфічного ферменту достовірно зменшувалась у порівнянні з пацієнтами, що мали неліковані та ліковані традиційним методом гіпертрофічні рубці 106,7% та на 106,2% відповідно.

Значне зменшення вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніонів спостерігалось також в обох групах спостереження, яким застосовували запропонований спосіб лікування. Показник вмісту нітрит-аніонів у гомогенаті келоїдних та гіпертрофічних рубців наближався до рівня донорів. У гомогенаті келоїдних рубців після запропонованого методу консервативного лікування вміст нітрит-аніонів достовірно зменшувався в порівнянні з групою контролю на 113,4%. Вміст метаболіту також зменшувався в порівнянні з традиційно лікованими та нелікованими келоїдними рубцями на 79,2% та на 60% відповідно.

У пацієнтів із гіпертрофічними рубцями, які отримували запропоноване нами лікування, вміст нітрит-аніонів достовірно зменшувався у всіх групах спостереження. Даний показник наблизився до контролю. Зменшення вмісту також спостерігалось в порівнянні з нелікованими та лікованими традиційним методом пацієнтами, що мали гіпертрофічні рубці (на 110,2% та 104,4% відповідно).

Таким чином, на основі проведених біохімічних досліджень можна зробити заключення, що використання внутрішньорубцевих ін'єкцій

емоксипіну радикально впливає на NO-ергічну систему рубцевозміненої шкіри різної морфологічної будови. Запропонований нами метод терапевтичної корекції рубцевозміненої шкіри сприяє зменшенню активності NO-системи та вмісту нітрит-аніонів, що пригнічує активацію колагеногенезу.

Клінічні та параклінічні обстеження надали можливість визначити, що найбільш часто від патологічних рубців страждають та частіше звертаються за кваліфікованою медичною допомогою особи молодого віку від 17 до 25 років (51,4%), а (29,7%) складають особи віком від 26 до 35 років. За гендерним розподілом кількість жінок була 43 особи, чоловіки 31 особи.

Після проведеного аналізу відомих методик лікування патологічних рубців на доопераційному етапі, нами було виявлено, що найчастіше в популярній медичній літературі та повсякденній практиці хірургічного стаціонару, зустрічається вживання гормонотерапії та зовнішнє використання протирубцевого гелю «Контрактубекс» [127, 128, 152].

Нами було використано нову методику медикаментозного лікування патологічних рубців на доопераційному етапі [32]. Вона заключалася у внутрішньорубцевому введенні антиоксиданта з вираженою антигіпоксантиною та капіляростабілізуючою дією – емоксипіну в комплексі з внутрішньо-тканинним введенням геля «Контрактубекс» за допомогою ультрафонофору.

Гель «Контрактубекс» загальновідомий препарат для лікування та профілактики рубцевих деформацій. За рахунок наявності в його складі цибулі Серає та гепарину обумовлюється антитромботична та фібринолітична дія. Експериментально доведено, що завдяки алантоїну відбувається глибоке перенесення вищенаведених лікарських форм. Антитромботична та фібринолітична дія обумовлює покращення місцевої гемодинаміки, та як наслідок збільшує постачання кисню до рубцевозмінених тканин [127, 128].

Аналіз літературних джерел дозволив нам відокремити ряд невирішених питань діагностики та лікування патологічних рубців, які й визначали одне з завдань дисертаційного дослідження – підвищення ефективності диференційної діагностики келоїдних та гіпертрофічних рубців на доопераційному етапі [6, 20, 34].

Як підтвердження вищенаведених даних, нами було застосовано спіральну комп'ютерну томографію для візуалізації глибини залягання рубцевозмінених тканин. Коефіцієнт абсорбції при проведенні дослідження відображався в одиницях Хаунсфільда (НУ). Так середнє значення щільності нелікованого келоїдного рубця становило  $64 \pm 2$  од. НУ, коефіцієнт абсорбції гіпертрофічного рубця –  $40 \pm 2,38$  од. НУ, тоді як щільність інтактної шкіри варіювала в межах 20-22 од. НУ. На наш погляд, визначення різниці щільностей між різними типами рубцевої тканини є важливим для оптимізації диференційної діагностики та підбору методів хірургічної корекції.

Особливості клінічної картини патологічних рубців характеризувалися зменшенням площі рубцевозмінених тканин. Порівнюючи показники планіметричного дослідження в обох групах спостереження до оперативного втручання, слід зазначити, що вони не мали достовірної різниці, але чітко простежувалася тенденція до зменшення площі рубцевих масивів у пацієнтів, що отримували запропоноване лікування (рис. 6.1).

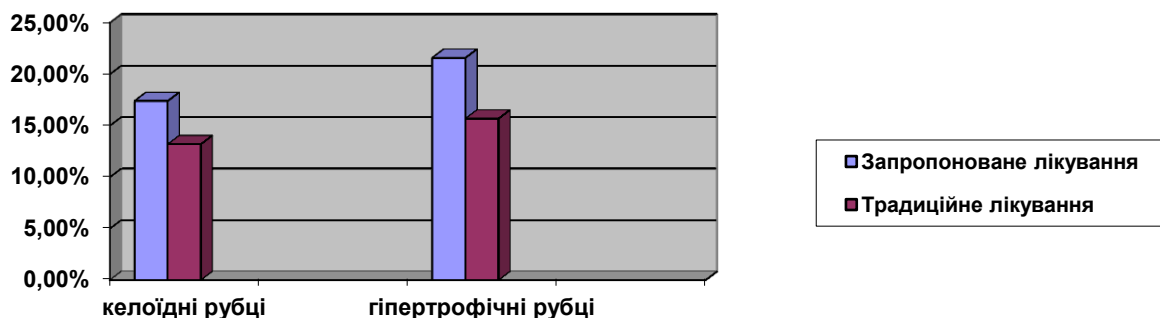


Рис. 6.1. Графічне відображення різниць зменшення площі патологічних рубців після різних методик лікування.

Показники планіметричного дослідження в лікованих запропонованим методом келоїдозмінених тканинах достовірно зменшувалась на 17,4% від даних, що отримані при дослідженні нелікованих келоїдних рубців. Після традиційного лікування загальна площа келоїдного рубця зменшувалась на 13,2%.

Значно зменшувалась загальна площа гіпертрофічних рубців у пацієнтів, що отримували внутрішньорубцеві ін'єкції емоксипіну та ультрафонофорез геля „Контрактубекс”, а саме на 21,6% (для порівняння загальна площа гіпертрофічних рубців у пацієнтів, що лікувалися традиційним методом зменшилась на 15,7%).

Таким чином, застосування внутрішньорубцевих ін'єкцій емоксипіну в комплексі з ультрафонофорезом протирубцевого геля „Контрактубекс” значно зменшує зовнішню площу келоїдних та гіпертрофічних рубців.

Аналізуючи показники щільності патологічних рубців на різних етапах медикаментозного лікування, можна зробити висновок, що вони знижуються в усіх без винятку групах дослідження порівняно з нелікованими рубцями (рис.6.2).

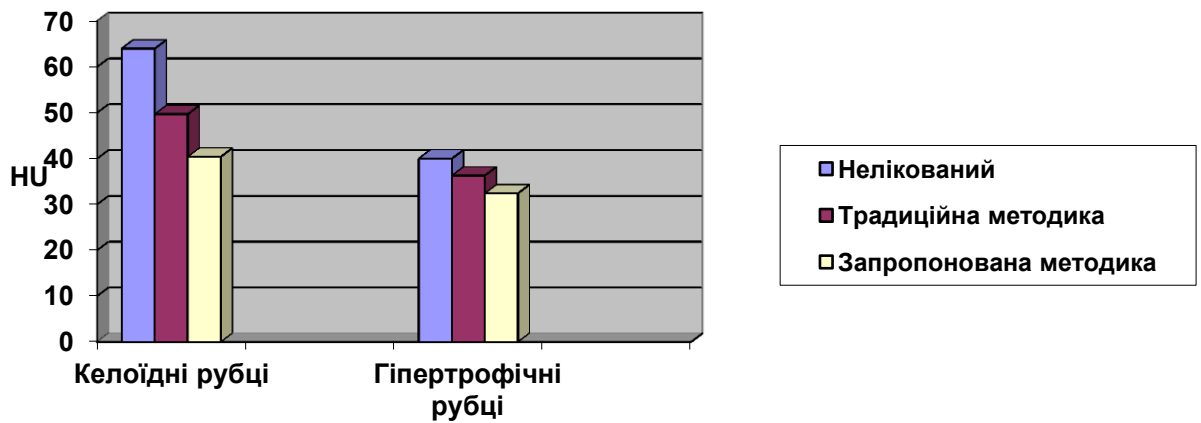


Рис. 6.2. Графічне відображення денситометричних показників нелікованих та лікованих різними методиками патологічних рубців.

Однак, слід зазначити, що в групі пацієнтів, що отримували запропоноване лікування еластичність рубцевої тканини була значно більшою в усіх типах рубцевозмінених тканин. Щільність келоїдозмінених тканин після запропонованого лікування становила  $40,4 \pm 2$  од.НУ, а лікованих традиційним методом  $49,7 \pm 3,8$  од.НУ. Для порівняння слід відмітити, що середнє значення щільності нелікованого келоїдного рубця становило  $64 \pm 2$  од.НУ.

Середнє значення щільності гіпертрофічних рубців у хворих 1-ї групи спостереження, становила  $32,4 \pm 1,95$  од.НУ, щільність гіпертрофічних рубців у пацієнтів 2-ї групи була  $36,3 \pm 1,91$  од.НУ. Денситометричні показники нелікованого гіпертрофічного рубця варіювали в межах  $40 \pm 2,38$  од.НУ. Слід підкреслити, що вивчення цих показників рубцевозмінених тканин різних типів після проведення медикаментозної корекції дає можливість комплексно підійти до рішення проблеми підбору методів хірургічної корекції та визначення її доцільності взагалі.

Таким чином, даний метод діагностичної візуалізації дозволяє, у визначній мірі, прогнозувати і попереджувати появу патологічних рубців після комплексного лікування.

Нами враховувалась динаміка суб'єктивних змін на різних етапах та методиках лікування. Так було визначено, що при застосуванні емоксипіну та ультразвуку геля „Контрактубекс” значно зменшилась періодичність парестезій, свербіжу та локального болю в келоїдозмінених тканинах порівняно з традиційним лікуванням (рис. 6.3 та рис. 6.4).



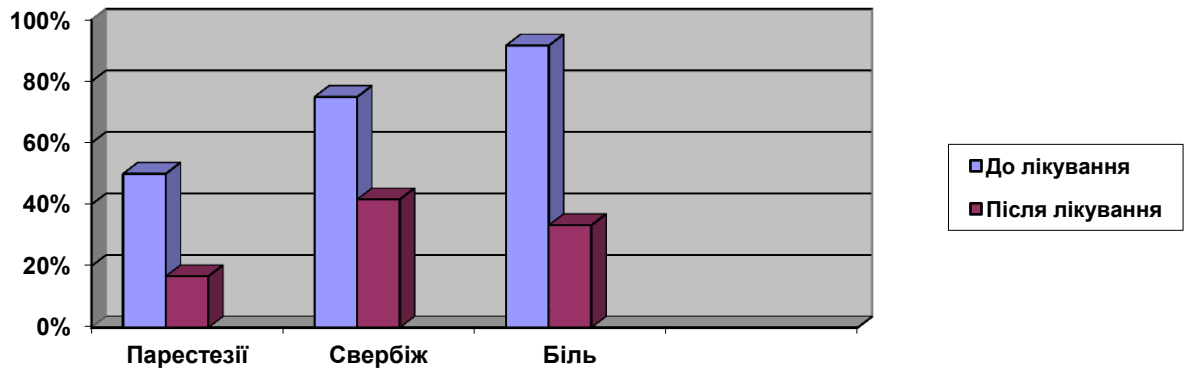


Рис. 6.3. Графічне зображення суб'єктивних зміни в пацієнтів, що отримували традиційний метод лікування.

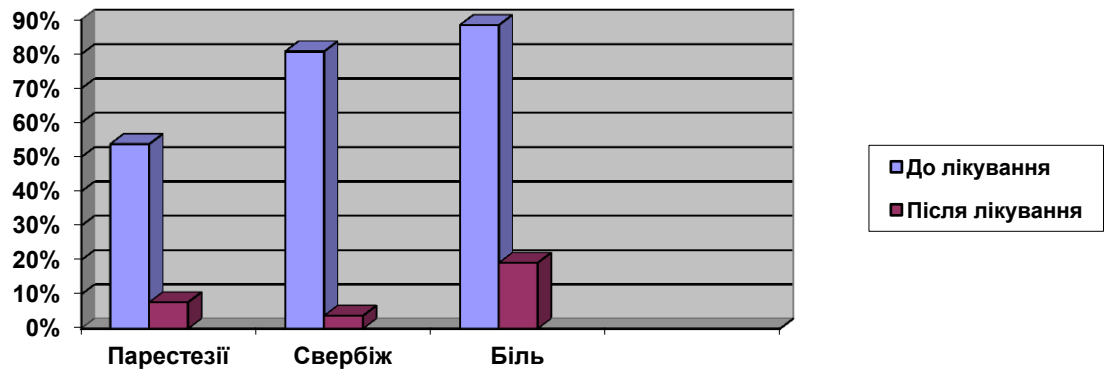


Рис. 6.4. Графічне відображення динаміка зміни суб'єктивних відчуттів у пацієнтів до та після запропонованого методу консервативного лікування.

На наш погляд це пояснюється властивістю емоксипіну та вищенаведеного протирубцевого геля впливати на структурність біомембран та зменшувати переваскулярний набряк за рахунок стабілізації судинних мембран. Більшість наукових робіт, що присвячені лікуванню та профілактиці келоїдних рубців приділяють увагу зменшенню кількості післяопераційних рецидивів тільки після проведення адекватної консервативної корекції [59, 87, 90].

Нами досягнуто достовірне зменшення рецидивів келоїдних рубців після хірургічного висічення. Так у хворих першої групи спостереження кількість післяопераційних рецидивів зменшилося до 11,5%, тоді як при традиційному лікуванні післяопераційний келоїдний рубець виник у 33,3% випадків (для порівняння нелікований келоїдний рубець рецидивує в 80-90% випадків) [5, 19, 80].

Треба відмітити, що в усіх випадках після висічення келоїдозмінених тканин було морфологічно підтверджено, що келоїдний рубець видалено з основною зоною та зоною росту. Ці показники доведені наявністю детриту, що межує з непошкодженою тканиною.

На наш погляд зменшення кількості рецидивів пояснюється вибором консервативної корекції, разом із хірургічним лікуванням. Так властивість емоксипіну відтворювати ангиогенез, збільшувати вміст циклічних нуклеотидів та стимулювати фібринолітичну активність забезпечує зменшення місцевої гіпоксії. Якісний та кількісний вплив емоксипіну на судинні компоненти покращує місцеву гемодинаміку. Відтворення місцевого ангиогенезу прискорює загоєння післяопераційної рани та певною мірою запобігає потраплянню патогенних мікроорганізмів до рани, що виникла після хірургічного висічення келоїдних рубців. Одночасно дія емоксипіну підсилюється завдяки впливу звукових хвиль та діючих речовин, що входять до складу геля «Контрактубекс». Це, на наш погляд, обумовлене стимулюванням трансмембранного перенесення та активного транспорту молекул діючих речовин вибраних препаратів.

Таким чином, на підставі аналізу отриманих клініко-біохімічних та гістотопографічних досліджень, а саме динаміки суб'єктивних змін, планіметричного дослідження, денситометричних показників, показників NO-ергічної системи рубцевозмінених тканин та не пошкодженої шкіри, визначення якісного та кількісного вмісту клітинних та волоконних елементів і міжклітинного матриксу сполучної тканини патологічних рубців нами було доведено ефективність комплексного застосування емоксипіну та ультразвуку гелю „Контрактубекс” у комплексному лікуванні патологічних рубців голови та шиї на доопераційному етапі.

## **ВИСНОВКИ**

1. В інтактній шкірі ділянок голови та шиї чітко диференціюються основні клітинні диферони, волоконні структури та чисельні судинні компоненти, що забезпечують стабільний гомеостаз. Організація осередків гіалінозу в центральній зоні келоїдних рубців утворюється завдяки фібриноїдному набуханню та плазморагії судин. Постійний ріст мікросудин у гіпертрофічному рубці сприяє ліквідації процесів фібриноїдного набухання та гіалінозу.

2. Наявність у товщі келоїдного рубця невром, що знаходяться під постійною компресією, хаотично орієнтованих колагенових та еластичних волокон, спричиняють суб'єктивні порогові відчуття стосовно характеру проявів локального болю, парестезій та свербіжів. Превалювання в основній масі та зоні росту келоїдних рубців гомогенної структури, яка представлена детритом, обумовлює виникнення рецидивів після його хірургічного висічення.

3. Плазморагія та накопичення білкового депозиту в периваскулярному просторі звужує просвіт судин патологічних рубців та обумовлює зменшення ступеня насичення киснем тканин, що викликає місцеву гемоциркуляторну гіпоксію.

4. Використання спіральної комп'ютерної томографії із системним застосуванням методу інтегральної оцінки для комплексної діагностики типу рубцевих тканин, визначенням прихованого внутрішнього об'єму і площі

патологічного рубця, чіткості його меж та контурів дозволяє в оптимальному варіанті диференційовано визначити доцільність застосування хірургічної корекції в кожному конкретному випадку.

5. Після проведення запропонованого комплексу лікувальних заходів активність NO-синтаз у гомогенатах келоїдних рубців достовірно зменшується в 1,8 рази в порівнянні з традиційним методом консервативного лікування та в 2,2 рази в разі не проведення лікування пацієнтів, концентрація нітрит-аніонів зменшилась в 0,6 та 0,8 рази відповідно. При наявності гіпертрофічних рубців активність NO-синтаз та концентрація нітрит-аніонів у гомогенатах зменшується незначно в порівнянні з інтактною шкірою, нелікованих і в хворих, яким застосований традиційний метод лікування.

6. При застосуванні ін'єкцій емоксипіну в комбінації з ультрафонофорезом геля „Контрактубекс” загальна площа келоїдних рубців зменшується на 17,4%, а гіпертрофічних на 21,6% на відміну від 13,2% і 15,7% при традиційному лікуванні відповідно. У віддалені періоди спостереження (через 10 місяців) рецидиви келоїдних рубців прослідковуються у 12% хворих, при традиційному лікуванні – в 31,25% випадків. Утворення нормотрофічного рубця спостерігається у 86,4% пацієнтів після хірургічної корекції на фоні запропонованої медикаментозної підготовки, тоді як при традиційному лікуванні це визначалось лише в 54,5% спостережень.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматологическая коррекция / О.С. Озерская // СПб, Искусство России, 2007. – 224с.
2. Резникова А.Е. Клинико-морфологические особенности лечения, профилактики рубцов лица и шеи у детей: автореф. к.мед.н. : спец. 14.00.27 – хирургия / А.Е.Резникова // . – Москва, 1999. – 26с.
3. 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.
4. Manuskiatti W. Treatment response of keloidal and hypertrophic scars / W.Manuskiatti, R.E. Fitzpatric // *Archives of dermatology*. – 2002. – Vol.138 (9). – P.1149–1155.
5. Болховитинова Л.А. Келоидные рубцы / Л.А. Болховитинова, М.Н. Павлова // М., Медицина, 1977. – 134с.
6. 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.
7. Келоидные рубцы у детей / В.В. Шафранов, Е.Н. Борхунова, А.В.Таганов, [и др.] // Издательский Дом «Династия», Москва, 2006. – 112с.
8. Brown SA. The use of silicon gel for treating children's burn scars in Saudi Arabia: a case study / С.А. Brown // *Occur Ther Int*. – 2002. – Vol.9(2). – P.121–130.
9. Сибилева К.Ф. Келоидные рубцы, их клиника, лечение, профилактика / К.Ф. Сибилева // – М., 1966. – 104с.
10. Keloids: a 6 year review of the clinical relevance of steroid therapy. / A.Edwin, S. Mobin, V. Partha [et al] // *Abstracts of 12<sup>th</sup> Congress of the European Burns Association: Budapest*. – 2007. – P.29.
11. Серов В. В. Соединительная ткань / В. В. Серов, А. Б. Шехтер // . – М. : Медицина, 2002. – 194 с.
12. Tanseth K.A. Keloids and hypertrophic scars/ КА. Tanseth // *Tidsskrift for den norske laegeforening*. – 2003. – Vol.123(21). – P.3033–3035.
13. Озерская О.С. Патогенетическое обоснование новых методов терапии рубцов: автореф. дисс. д.мед.н. : спец. 14.00.11 – кожные и венерические болезни /О.С.Озерская – Санкт-Петербург, 2002. – 38с.
14. Белозерская Ю.А. Комплексный подход к терапии больных со спонтанно образовавшимися келоидами / Ю.А. Белозерская, Т.В. Святенко, Н.И. Юцишин // *Дерматология. Косметология. Сексопатология*. – 2004. – №1–2. – С.153–155.
15. Connell P.G. Treatment of keloid scars with pulsed dye lasers and intralesional steroid / P.G. Connell, С.С. Harland // *J Cutan Laser Ther*. – 2000. – Vol. 2. – P.147–150.
16. Малыхина Т.В. Лечение и профилактика келоидных рубцов на коже молочной железы после оперативных вмешательств: автореф. дисс. ...к.мед.н: спец. 14.00.11 – кожные и венерические болезни/Т.В.Малыхина. – Самара, 2000. – 24с.

17. 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. – Т2. – С.36–38.
18. 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.
19. Белоусов А.Е. Пластическая хирургия рубцов: возможности и проблемы / А.Е. Белоусов // Эстетическая медицина. – 2005. – №4. – С.145–152.
20. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция / А.Е. Белоусов // СПб, Командор-SPB, 2005. – 128с.
21. Изучение эффективности повязок климотекс в лечении пострадавших от ожогов / А.А. Евтеев, Н.Б. Малютина, А.В.Кальянов [и др.] // Сб. науч. тр. Первого съезда комбустиологов России. – Москва. – 2008. – С.127–128.
22. 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
23. Argirova M. Application of silicone sheets for prevention of hypertrophic scars after burns in children / M. Argirova, O. Hadliiski // Abstracts of 12<sup>th</sup> Congress of the European Burns Association: Budapest, 2007. – P.48.
24. 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. – №31(5). – P.495–500.
25. 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
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Silicone and pressure treatment for recurrent ear keloids / C.Colla, E.V. Kerckhove, K.J. Gorissen [et al] // Abstracts of 12<sup>th</sup> Congress of the European Burns Association: Budapest, 2007. – P.83.

30. Momemi M. Effects of silicone gel on burn scars / M. Momemi // *Burns*. – 2008. – Vol.7. – P.839–843.
31. Патент на корисну модель №44539, Україна, МПК А61К31/00. Спосіб консервативного лікування келоїдних рубців, що локалізовані в ділянці голови та шиї / Аветіков Д. С., Ставицький С. О., Скрипник В. М. – №2009 03435; заявл. 10.04.2009; опубл. 12.10.2009, Бюл. № 19.
32. Патент на корисну модель №63262, Україна, МПК А61К 47/48. Спосіб медикаментозного лікування келоїдних рубців голови та шиї / Почерняєва В.Ф., Ставицький С.О., Аветіков Д.С. 10.10.2011. – № u 2011 00067; заявл. 04.01.2011; опубл. 10.10.2011, Бюл. № 19.
33. Фисталь Н.Н. Рубцовые деформации и контрактуры / Фисталь Э.Я., Самойленко Г.Е. // *Пластическая хирургия*. – Донецк: «Вебер», 2008. – С.136–162.
34. 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.
35. Les cicatrices hypertrophiques et cheloides dans les brulures: traitement chirurgical / E. Calefft, A. Bocchi, G. Montacchini, [et al] // *Burns*, 1993, Vol.6, N.4. – P.255–263.
36. Loladze M. Use of bilidase for the treatment of hypertrophic postburn cicatries / M. Loladze // *Bull Exp Biol Med*. – 2005. – Vol.139(1). – P.98–100
37. Macintyre L. Pressure garment for use in the treatment of hypertrophic scars / L. Macintyre, M. Baird // *Burns*. – 2006. – Vol.32(1). – P.10–15.
38. Nacini F.F. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophy scars / F.F. Nacini, J. Najafian, K. Ahmadpour // *Dermatol Surg*. – 2008. –Vol. 32(8). – P.1023–1029.
39. Гамкрелидзе Л.Н. Хирургическое лечение послеожоговых рубцовых деформаций лица / Л.Н. Гамкрелидзе // Автореф. дисс....к.мед.н. – Москва, 1999. – 30с.
40. Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children / B. Berman, H.H. Viero, S. Amini, [et al] // *J. Craniofac. Surg*. – 2008. – 19(4). – P.989–1006.
41. Alster T.S. Gypertrophic scars and Keloids: etiology and management / T.S. Alster, E.L. Tanzi // *Am. J. Clin. Dermat.* – 2003. – N4. – P.235–243.
42. 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.
43. 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.
44. 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*. – 10–15 March 2000. – San Francisco, USA. – P.34.

45. 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. Трусков // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России: – М., 2008. – С.183–184.
46. Martin D. Changes in subjective vs objective burn scar assessment over time: does the patient agree with what we think / D. Martin // J Burn Care Rehabil. – 2003. – Vol.24(4). – P.239–244.
47. Сарыгин П.В. Хирургическое лечение последствий ожогов шеи и лица: автореф. дисс. ...д.мед.н. . : спец. 14.00.27 – хирургия /П.В.Сарыгин. – Москва, 2005. – 38с
48. Puzey G. The use of pressure garment on hypertrophic scars / G.J.Puzey // Tissue Viability. – 2002. – Vol.12(1). – P.11–15.
49. Subdermabrasion in the treatment of post-burn facial hypertrophy scars / R. Silfer, A. Amir, M. Feinmesser [et al] // Aesthetic Plast Surg. – 2002. – Vol.26(2). – P.139–141.
50. Даценко Б.М. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Б.М. Даценко // – Киев: Здоров'я, 1995. – 384с.
51. A light microscopic and immunohistochemical evaluation of scars / N.V. Kamath, A. Ormsby, W.F. Bergfeld [et al] // J. Cutan. Pathol. – 2002. – Vol.29, N1. – P.27–32.
52. Фаллер Д.М. Молекулярная биология клетки / Д.М. Фаллер, Д.Шилдс // М.: Бином, 2003. – 272с.
53. Константинова Н.В. Влияние взаимодействия фибробластов и кератиноцитов на секрецию интерлейкина-8 / Н.В. Константинова, М. Дювик // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. - №2. – С.181–184.
54. Fibroblast cell necrosis induces keratinocyte wound healing / M. Peura, J. Bizik, A. Harjula, [et al] // Abstracts of 12<sup>th</sup> Congress of the European Burns Association: Budapest, 2007. – P.39.
55. Бархударова Н.Р. Лечение детей с послеожоговыми рубцовыми контрактурами суставов верхних и нижних конечностей / Н.Р. Бархударова, И.В. Бурков, А.В. Трусков // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России: – Москва, 2008. – С.182–183.
56. 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. – Москва. – 2000. – С.29–30.
57. Клинико-инструментальная диагностика типа рубца у ожоговых реконвалесцентов / И.В. Соболева, Л.И. Будкевич, Л.В. Шурова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – №5. – С.59–64
58. Роль и место компрессионной терапии в лечении и профилактике послеожоговых рубцов / А.А. Алексеев, О.А. Кудзоев, Б.В.Шмелькин [и

- др.]. // Мат. Всероссийской научно-практ. конф. по проблеме термических поражений. – Челябинск. – 1999. – С.215–217.
59. Соболева И.В. Обоснование тактики лечения детей с послеожоговыми рубцами кожи: автореф. дис...к.мед.н. : спец. 14.00.27 – хирургия / И.В.Соболева. – Москва, 2007. – 26с.
60. 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: – Москва, 2008. – С.207–208.
61. 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.
62. Шаповалов С.Г. Послеожоговая кожно-рубцовая деформация области шеи / С.Г. Шаповалов, Е.П. Сухопарова // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России: – Москва, 2008. – С.206–207.
63. Комбустиологія: Підручник / Г.П. Козинець, Г.Є.Самойленко, Н.М. Фісталь [и др.] // Київ: «Інтерлінк», 2004. – 184с.
64. Дифференцировка фибробластов в процессе коллагенообразования / Г. Г. Кругликов, В. Д. Арутюнов, Ю. Д. Бацура [ и др. ] // Онтогенез. – 2008. – № 8. – С. 186–190.
65. Ялалова Г.И. Гальваноэлектротерапия больных, перенесших ожоговую травму, в санатории «Карагай» республики Башкортостан / Г.И.Ялалова, С.С. Куватов // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России: – Москва, 2008. – С.211–212.
66. Grishkevich V.M. The post burn elbow medical flexion scar contracture treatment with trante-flap / V.M. Grishkevich // Burns. – 2008. – №10. – P.115–119.
67. 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.
68. 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.
69. Щеголев А.И. Сравнительное морфологическое (радиоавтографическое) изучение келоидного и гипертрофического рубцов / А.И.Щеголев, П.В. Сарыгин, Е.Г. Колошняев // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России: – Москва, 2008. – С.209–211.
70. Липшиц Р. У. Межклеточное взаимодействие в раневом процессе / Р. У. Липшиц, Т. В. Звягинцева // Клинические аспекты теоретической медицины. – 1999. – № 4. – С. 120–123.
71. Lee W.J. HSP 70 and its effect on expression matrix metalloproteinase-2, 9on the keloid / W.J. Lee, J.E. Lee // Abstracts of 12<sup>th</sup> Congress of the European Burns Association: Budapest, 2007. – P.55.



72. Peled Z. M. Matrix metalloproteinases and the ontogeny of scarless repair: the other side of the wound healing balance. / Z. M. Peled, E. D. Phelps, D. L. Updike, et al. // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2002. 110: – p. 801–811.
73. Быков В.Л. Цитология и общая гистология / В.Л. Быков // М.: Сотис, 2002. – С. 286–291.
74. Extended vertical trapetins fasciocutaneous flap in face and neck burn scar reconstruction / F. Hateri, B. Naghibradeh, M. Peghment [et al] // *Ann. Plast Surg.* – 2008. – 61(4). – P.41–446.
75. 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.
76. 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. – 7. – p. 511–517.
77. 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 // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2003. – 121 (6). – p. 1326–1331.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Kwon S.D. Treatment of scars with a pulsed Er: IAG / S.D. Kwon, I.C. Kye // *J. Cutan Laser Ther.* – 2000. – №2(1). – P.27–31.
82. Two years of experience with a product based on aloe vera for hydration of burn scars / S. Monstrey, A. Pirayesh, K. Vermeersch [et al] / *Abstracts of 12<sup>th</sup> Congress of the European Burns Association: Budapest, 2007.* – P.68.
83. Wolman M. Polarized light microscopy in the study of collagen and reticulin / M. Wolman, F. H. Kasten // *Histochem.* – 2006. – V. 85. – P. 41–49.
84. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов // М.: Медицина, 1990. – 384с.
85. 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.
86. 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 – Москва.* – 2008. – С. 185–187.
87. 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.

88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Назарова Л. В. Регуляция регенерации / Л. В. Назарова, Г. Л. Билич // *Морфология*. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 87.
92. Куприянов В. В. Ангиогенез. Образование, рост и развитие кровеносных сосудов / В. В. Куприянов, В. А. Миронов. – М. : Квартет, 2003. – 170 с.
93. 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. Випуск 7 / За ред. проф. В.Я. Білого*. – Київ, 2000. – С. 473–477.
94. 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.
95. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции / Л.Д. Лукьянова // *Фармакологическая коррекция гипоксических состояний*. – Москва: Наука, 1989. – С. 11–44.
96. 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 Российской Федерации, 2007 г.: тезисы докл.* – 2007. – С. 239.
97. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятия, механизмы и способы коррекции / Л.Д. Лукьянова // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 1997. – Т. 124, № 9. – С.244–245.
98. Zenkov N.K. Внутриклеточный окислительный стресс и апоптоз / Н.К. Zenkov, Е.Б. Меньщикова, Н.Н. Вольский, В.А. Козлов // *Усп. совр. биол.* – 2003. – Т. 119, №5. – С. 440–450.
99. Liopoulos O. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau prothein / O. Liopoulos, A. P. Levy, C. Jiang et al // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1996. – Vol. 93. – P. 1055–1059.
100. Finkel T. Reactive oxygen species and signal transduction / T. Finkel // *IUBMB Life*. – 2001. – Vol. 52, № 1–2. – P. 3–6.
101. Hsu Y.C. Induction of TIMP-1 and HSP47 synthesis in primary keloid fibroblasts by exogenous nitric oxid/ Y.C. Hsu, L.F Wang, Y.W. Chien, W.R. Lee // *J Dermatol Sci*. – 2007. – 45(1) –P.37–44.
102. 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. – 16(2) – P. 258–265.
103. Hsu Y.C. Nitric oxide produced by iNOS is associated with collagen synthesis in keloid scar formation/ Y.C. Hsu, M.S. Hsiao, Y.W. Chien, W.R. Lee // *J. Nitric Oxide: biology and chemistry*. – 2006. – 14(4) – P. 327–334.
104. Реутов В.П. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, В.Е. Охотин, Н.С. Косицин // М.: Наука, 1998. – 159 с.
105. Pacher P. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease / Pal Pacher, Joseph S. Beckman, Lucas Liaudet. // *Physiol. Rev.* – 2007. – V.87. – P.315–424.
106. Ткаченко М.М. Оксид азоту та судинна регуляція (огляд літератури) / М.М. Ткаченко // *Журн. АМН України*. – 1997. – Т.3, №2. – С. 241–254.
107. Garthwaite J. Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system / J. Garthwaite – Amsterdam : *Experta medica*, 1990. – P.138–155.
108. Donelan M.B. Pulsed dye laser therapy and t-plasty for facial burn scars: the alternative to excision / M.B. Donelan, B.M. Pavett, R.L. Sheridan // *Ann. Plast Surg.* – 2008. – 60(5). – P.480–486.
109. Knor T. The pathogenesis of akne / T. Knor // *Acta Dermat. Croat.* – 2005. – Vol.13 (1). – P.44–49.
110. Agikel G. Treatment of burn scars depigmentation by carbon dioxide laser-assisted dermabrasion and thin skin grafting / G. Agikel, E. Ulkur, M.M.Guler // *Plast Reconst Surg* – 2000. – May 105(6). – P.1973–1978.
111. Kelemen O. A comparative clinical study of the treatment of hypertrophic scars with either intralesional steroids or silicone gel sheeting / O.Kelemen, L. Kollar, G. Menuhei // *Magy Seb.* – 2007. – 60(6). – P.297–300.
112. Laser in the treatment of hypertrophic burn scars / M. Kaweski, T. Bernard-Wisniewska, S. Sakiel, [et al] // *Wound J.* – 2008. – 5(1). – P.87–97.
113. Проценко Т.В. Комплексное лечение больных с гипертрофическими рубцами с применением лучей Букки: автореф. дис....к.мед.н.. . : спец. 14.00.11 – кожные и венерические болезни/ Т.В. Проценко // – Москва, 1983. – 24с.
114. Кузнецов А.Н. Динамика гидратации рубцовой ткани при местном лечении препаратами коллагеназы / А.Н. Кузнецов // *Бюл. эксперим. биологии и медицины* – 2007. – Т.143 (50) – С.560–563.
115. Лечение послеожоговых рубцовых деформаций кисти при повреждениях сухожилий разгибателей / В.Ю. Мороз, В.И. Шаробаро, А.А.Юденич [и др.] // *Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России*: - Москва, 2008. – С.197–197
116. Rayner K. The use of pressure therapy to treat hypertrophic scarring / K. Rayner // *J. Wound Care.* – 2000. – Vol. 9. – P.151–153.
117. Rochet J.M. Burn scars: rehabilitation and skin care / J.M. Rochet, A.Zaoui // *Revue du praticien.* – 2002. – Vol.52(20). – P.2258–2263.

118. Jordan R.B. Splints and scars management for acute and reconstructive burn care / R.B. Jordan, J. Daher, K. Wasil / *Clinics in Plastic Surgery*. – 2000. – Vol.27(1). – P.71–85.
119. 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.
120. Mostafapour S.P. Tissue expansion and serial excision in scar revision / S.P. Mostafapour, C.S. Murakami // *Facial Plastic Surgery*. – 2001. –P. 245–251
121. Van Loey N.E. Psychopatology 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
122. Использование ультразвуковой кавитации в лечении ожогов / С.Х. Кичемасов, Ю.Р. Скворцов, А.А. Степаненко [и др.] // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России: – М., 2008. – С.227–228.
123. Чугуй Е.В. Криолечение рубцов покровных тканей: автореф. ...дисс. к.мед.н. . : спец. 14.00.27 – хирургия/ Е.В.Чугуй. – Томск, 2003. – 28с.
124. Rusciani L. Cryotherapy in the treatment of keloids / L. Rusciani // *J Drug Dermatol.* – 2006. – Vol.5(7). – P.591–595.
125. Laser treatment of post-burn scars: potentials and limitations // A. Eberlein, H. Schepler, G. Spilker, [et al] // *Burns* – 2005. – №31(1). – P.15–24.
126. Reno F. Effects of mechanical compression on hypertrophic scars / F.Reno, P. Grazianetti, M. Cannas // *Burns*. – 2001. –Vol. 27(3). – P.215–218.
127. 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. – Москва. – 2000. – С.6–10.
128. Островский Н.В. Улучшение результатов реконструктивно-восстановительных операций с применением препарата Контрактубекс и силиконового гелевого покрытия Эпидерм / Н.В. Островский // Мат. симпозиума по консервативному лечению рубцов – Москва. – 2000. – С.49–50.
129. Воробйов Є. О. Загальна фізіотерапія / Є. О. Воробйов, О. В. Новак. – Полтава., 2002. – 244 с.
130. Langer K. On the anatomy and physiology of the skin / K. Langer // *British journal of plastic surgery*. – 1978. – V. 31. – P. 3–8, 93–106, 185–199, 273–278.
131. Аветіков Д. С. Особливості будови та біомеханічних властивостей сполучнотканинних структур голови / Д. С. Аветіков // *Вісник морфології*. – 2010. - № 16(3). – С. 721–726.
132. Проніна О. М. Гістотопографічне обґрунтування підйому та мобілізації клаптів у ділянках, що побудовані за типом ковзання / О. М. Проніна, Д. С. Аветіков, С. І. Данильченко // *Вісник проблем біології та медицини*. – 2010. – № 3. – С. 241–246.

133. Аветіков Д. С. Оптимізація методики підйому і мобілізації шкірно-жирових та шкірно-фасціально-жирових клаптів на голові / Д. С. Аветіков // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 5. – С. 18–20.
134. Аветіков Д. С. Гістотопографічне обґрунтування підйому та мобілізації клаптів у фіксуєчих зонах / Д. С. Аветіков, А. А. Гутник // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 51–53.
135. Аветіков Д. С. Деформативні можливості м'яких тканин різних ділянок голови людини в залежності від форми голови при одноосному розтягненні / Д. С. Аветіков, О. М. Проніна, А. А. Гутник // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – № 4. – С. 178–182.
137. Аветіков Д. С. Морфофункціональні особливості будови м'яких тканин різних ділянок голови людини : автореф. дис. на отрим. вчен. ступення докт. мед. наук : спец. 14.03.01 “нормальна анатомія” / Д. С. Аветіков. – Х., 2011. – 37 с.
138. Золотарева Т. Е. Хирургическая анатомия головы / Т. Е. Золотарева., Г. Н. Топоров. – М. : Медицина, 2004. – 227 с.
139. Анатомія людини / [ Головацький А. С., Черкасов В. Г., Сапін М. Р., Федонюк Я. І.]. – Вінниця : Нова книга, 2006. – 375 с.
140. Харламова М. Н. Анатомия и морфология человека : Учебно – методическое пособие / М. Н. Харламова, Н. В. Икко. – Мурманск : МГПУ, 2006. – 46 с.
141. Островерхов Г. Е. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / Островерхов Г. Е., Бомаш Ю. М., Лубоцкий Д. Н. – М. : МИА, 2005. – 327 с.
142. Патент на корисну модель №59649, Україна, МПК G01N3310. Спосіб визначення просторової будови еластичних волокон анатомо-топографічних 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.
143. Патент на корисну модель №60061, Україна, МПК G01N3310. Спосіб визначення будови нервових волокон у нормі та в умовах патології / Пера – Васильченко А. В., Ставицький С. О. – №u 2010 13692; заявл. 18.11.2010; опубл. 10.06.2011, Бюл. №11.
144. Микроскопическая техника : Руководство / [под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова]. – М.: Медицина, 2002. – 544 с.
145. Пирс С. Гистохимия теоритическая и прикладная / А. G. Everson Pearse. – М. : Издательство иностранной литературы, 1962. – 962 с.
146. Nevel J.M. Purification of the inducible murene machrophage nitric oxide synthase // J. Biol. Chem. – 1991. – V266, №34 – P 22.
147. Дудій П.Ф. Комп'ютерна та спіральна комп'ютерна томографія при плануванні лікування хворих в щелепно-лицевій хірургії. / П.Ф. Дудій // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т. 12. – №3. – С. 98–100.
148. Використання цифрових технологій для аналізу даних спіральної комп'ютерної томографії. / В.В. Пюрик, В.М. Рижик, М.А. Лучинський,

П.Ф. Дудій, А.В. Пантус, Г.Б. Проць. // Тези ювілейної міжнародної науково-практичної конференції: «Стоматологія вчора, сьогодні і завтра, перспективні напрямки розвитку». – Івано-Франківськ. – 2009. – С. 172.

149. Глинц С.В. Медико-биологическая статистика / С.В. Глинц // Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
150. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. – Киев : Морион, 2000. – 320 с.
151. Kwak N. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization / N. Kwak, N. Okamoto, J. Wood, Campochiaro P // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2000. – Vol. 41. – P. 358–364.
152. 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.