

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.454.1.122

ПРЕДПОСЫЛКИ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ И КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ

Ю.Ю. ЖИДКОВА¹
Н.А. ПЕНЬВСКАЯ¹
Э.Ф. СТЕПАНОВА²

¹ Омская государственная
медицинская академия

² Пятигорская государственная
фармацевтическая академия

e-mail: farmTehOMGMA@yandex.ru

Проведен обзор литературы в отношении келоидных рубцов. В обзоре на основе анализа современных представлений о патогенезе гипертрофических и келоидных рубцов обсуждаются направления совершенствования их фармакопрофилактики. Представляет интерес создание комбинаций лекарственных средств, обладающих различными механизмами действия и позволяющих как ускорять заживление ран, так и подавлять гиперпродукцию внеклеточного матрикса. Нуждаются в совершенствовании способы местной доставки лекарственных средств в ткани, поскольку наиболее распространенные внутрирубцовые инъекции чрезвычайно болезненны, а фонофорез способствует усложнению и удорожанию процедуры лечения.

Ключевые слова: гипертрофические и келоидные рубцы, профилактика, лечение

Гипертрофические и келоидные рубцы, нередко формирующиеся после травмы, хирургической операции или ожога, представляют серьезную проблему, которая занимает промежуточное положение между дерматологией, косметологией и хирургией. Такие рубцы чаще всего образуются в областях, на которых процессы заживления ран замедлены, например, на передней стенке грудной клетки, молочных железах или анатомических зонах, участвующих в движениях (лопатки, локти и колени). Патологические рубцы значительно снижают качество жизни пациентов не только в связи с тем, что вызывают контрактуры суставов и нарушение функции опорно-двигательного аппарата, но и потому, что из-за неэстетичного вида оказывают отрицательное влияние на психическое состояние реконвалесцента, снижают уровень его самооценки и психической адаптации.

Несмотря на общие черты, гипертрофические и келоидные рубцы имеют ряд клинических, эпидемиологических и гистологических отличий. Гипертрофические рубцы, обычно появляющиеся между 4-й и 8-й неделями после раневой инфекции, заживления вторичным натяжением или после других травматических повреждений кожи, имеют быструю фазу роста до 6 месяцев, а затем постепенно уменьшаются в течение нескольких лет, иногда приводя к небольшим плоским шрамам без дальнейших симптомов [1]. Келоиды, наоборот, могут развиваться в течение нескольких лет после малейшего повреждения и могут даже появиться неожиданно в отсутствии какого-либо известного повреждения. Кроме того, келоиды сохраняются обычно в течение



долгого периода времени и не исчезают спонтанно [2]. Келоиды появляются как плотные, довольно чувствительные, выпуклые опухоли с блестящей поверхностью, утонченным эпителием и ограниченными эрозивными участками. Цвет – от розового до пурпурного и может сопровождаться гиперпигментацией [3]. Границы опухоли очень хорошо отмечены, но по своему очертанию неправильны. Гипертрофический рубец имеет похожий вид, но обычно он прямой, если сопровождает хирургический шов или же папулезный узловатый после воспаления или язвенного повреждения кожи [4]. Гипертрофический рубец приподнят над поверхностью кожи и эритематозен, однако не выходит за границы раневой поверхности. Напротив, келоид является более узловатым образованием, которое распространяется за пределы первичного повреждения. Оба этих повреждения сопровождаются зудом, но келоиды могут быть источником значительной боли и гиперестезии [1, 5].

В большинстве случаев гипертрофические рубцы развиваются в ранах, анатомически расположенных в местах наибольшего натяжения кожи, таких как плечи, шея, колени и щиколотки, в то время как передняя часть груди, плечи, ушные раковины, верхняя часть рук, щеки имеют большую предрасположенность к образованию келоидов [1, 4]. Келоиды, в отличие от гипертрофических рубцов, как правило имеют тенденцию к рецидивам после иссечения [4].

Келоиды и гипертрофические рубцы встречаются примерно одинаково часто среди мужчин и женщин, чаще во второй и третьей возрастных декадах [6, 7]. Частота возникновения гипертрофических рубцов варьирует от 40 до 70% после хирургического вмешательства и до 91% вследствие ожоговых повреждений, завися также от глубины раны [8, 9]. Келоидные образования наблюдаются у представителей всех рас, за исключением альбиносов, чаще у индивидуумов со смуглым и темным цветом кожи [10, 11]. Наблюдения А. Bayat с соавт. (2005) и А.С. Marneros с соавт. (2004) свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности к келоидным образованиям [12, 13]. Известны семейные серии случаев образования келоидов [10, 11]. В ряде исследований отмечено, что рост келоидов может быть стимулирован различными гормонами. Установлена более высокая вероятность возникновения келоидных образований во время полового созревания и беременности, с уменьшением в размере после менопаузы [7, 14, 15]. Показана возможность участия иммунологических механизмов в образовании келоидов. Исследованиями Placik и Lewis (1992) выявлена прямая связь между случаями образования келоидов и уровнем сывороточного иммуноглобулина E [16]. Smith с соавт. (1987) обнаружил более высокую частоту аллергических симптомов у пациентов, пораженных келоидами, по сравнению с индивидуумами с гипертрофическими рубцами [17], что дало основание предположить возможную роль тучных клеток в патофизиологии келоидного образования. Другие исследователи сообщали о связи между образованием келоидов и типом крови A [10, 18].

Заживление ран включает множество сложных, одновременно протекающих процессов и условно делится на три перекрывающиеся фазы: фаза воспаления, фаза образования грануляционной ткани и фаза образования матрикса, или фаза ремоделирования [10]. Эти события не имеют четко последовательного характера. Вероятно, именно перекрыванием фаз обусловлено то, что большая часть исследований посвящается модификации этих фаз с надеждой добиться более строгого контроля над всем процессом.

Первая фаза заживления – фаза воспаления, во время которой происходит высвобождение медиаторов, создающих основу для образования грануляционной ткани. Эта воспалительная фаза может быть разделена на ранний и поздний периоды. Ранний период начинается с момента фактического повреждения кожи. Это первоначальное повреждение вызывает кровотечение в раневое пространство. Экспозиция крови коллагеновым волокнам и тканевому фактору активизирует внешние и внутренние процессы свертывания. Агрегация тромбоцитов также запускает каскад свертывания крови и способствует гемостазу. В результате активации фактора 12 высвобождаются кинины, стимулирующие классический путь системы

комплемента. Далее происходит высвобождение анафилатоксинов и повышается проницаемость сосудов с хемотаксисом лейкоцитов.

На ранней стадии воспалительной фазы в раневом пространстве появляются нейтрофилы и моноциты: нейтрофилы приблизительно через 6 часов после травмы, а моноциты несколько позже. Основная функция нейтрофилов при ранней фазе заживления раны заключается в удалении из раны инородных частиц и бактерий. Исчезновение нейтрофилов из раневого пространства сигнализирует об окончании ранней воспалительной фазы заживления раны. Это обычно происходит в течение двух дней.

В отличие от нейтрофилов, моноциты остаются в раневом пространстве дольше и играют более существенную роль. Персистенция макрофагов отличает более поздние сегменты фазы воспаления. Макрофаги продолжают очищать рану путем фагоцитоза бактерий, остатков тканей или инородных частиц.

Нейтрофилы и моноциты (макрофаги), участвующие в первой фазе заживления ран, продуцируют различные соединения, способствующие воспалению, так называемые провоспалительные цитокины – фактор некроза опухолей (ФНО)-альфа, интерлейкины и различные факторы роста (EGF – эпидермальный фактор роста, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, TGF-альфа и TGF-бета – трансформирующие факторы роста) [19]. Факторы роста представляют собой полипептиды, которые привлекают клетки и усиливают их миграцию в область раны, а также стимулируют клеточную трансформацию и пролиферацию.

Вторая фаза заживления раны, известная под названием грануляционной фазы, характеризуется образованием грануляционной ткани. В грануляционной фазе заживления происходят процессы ангиогенеза, реэпителизации и синтеза коллагена. Важную роль в этой фазе играют макрофаги, фибробласты, эпителиальные клетки и эндотелиальные клетки. Эти клетки действуют сообща под управлением факторов роста и других медиаторов (цитокинов). Однако решающую роль в построении грануляционной ткани играют фибробласты, продуцирующие экстрацеллюлярный (внеклеточный) матрикс, который состоит из фибронектина, коллагена и протеогликанов и является критически важным элементом процесса заживления раны.

Ремоделирование – это третья и заключительная фаза заживления раны. Именно в этой фазе происходит реорганизация экстрацеллюлярного матрикса, и коллаген типа III превращается в коллаген типа I. В этой фазе также происходит сокращение раны, которое представляет собой сложное взаимодействие между фибробластами, фибронектином и коллагеном. Существует несколько моделей ремоделирования, предполагающих, что фибробласты рекрутируются в рану за счет хемотактических свойств различных тканевых факторов роста. Когда масса фибробластов в ране достигает критической точки, начинается выработка фибронектина и коллагена типа I. Фибробласты выстраиваются в экстрацеллюлярной решетке из фибронектина и коллагена. За счет этой жестко структурированной сети фибробластов, фибронектина и коллагена происходит сокращение раны.

По мере продолжения фазы ремоделирования из раны исчезает фибронектин, который замещается коллагеном. Коллаген продолжает заполнять все большую часть раневого пространства, а так как коллаген типа I преобладает над коллагеном III типа, прочность ткани нарастает [4].

И гипертрофические рубцы, и келоиды содержат переизбыток коллагена. Гипертрофические рубцы содержат преимущественно коллаген III типа, восходящий параллельно к поверхности кожи с большим количеством узелковых уплотнений, содержащих миофибробласты и большое количество экстрацеллюлярного коллагенового филамента и мукополисахаридов [20]. Келоидная ткань большей частью состоит из дезорганизованного коллагена типов I и III в виде бледно окрашенных гипоциркулярных пучков без узелков или избытка миофибробластов [4, 20]. Оба типа рубцов демонстрируют перепроизводство многочисленных фибробластовых протеинов, включая фибронектин [4].



Образование рубца происходит в основном за счет внеклеточного матрикса, в частности с помощью коллагена. Рост избыточного внеклеточного матрикса в рубце происходит в результате деятельности «раневых» фибробластов. В интактной (здоровой) коже фибробласты отвечают за ремодулирование компонентов дермы, они разрушают старый коллаген и откладывают новый. При ранениях, травмах, ожогах и оперативных вмешательствах в ранах появляются миофибробласты, которые стремятся «заделать брешь» в тканях, усиленно откладывая компоненты внеклеточного матрикса: коллаген, гликозаминогликаны, эластин и другие белки. Именно из-за пролиферации фибробластов и продуцирования ими избыточного внеклеточного матрикса и происходит рост рубцов [21].

Методы лечения келоида и гипертрофических шрамов можно разделить на несколько групп [21]:

- медикаментозные (кортикостероиды, иммуномодуляторы, препараты, влияющие на коллагенообразование);
- физические и физиотерапевтические (использование окклюзивных повязок и компрессионной терапии, иссечение, криохирургия, лазерная терапия, электрофорез и т. д.);
- лучевая терапия;
- косметические процедуры, направленные на внешнюю коррекцию дефекта.

Многочисленные способы, предложенные для предотвращения или ослабления образования келоидов и гипертрофических рубцов, обобщены в 2002 году в Международных рекомендациях по ведению пациентов с патологическими рубцами [22]. В этих рекомендациях указано, что к 2002 г. в контролируемых рандомизированных исследованиях была подтверждена эффективность только двух методов лечения рубцов: использование силиконового геля/покрытия и инъекции кортикостероидов в область рубца. В 2008 году опубликован обзор P. Durani и A. Bayat, в котором с позиций Evidence based medicine проанализирован уровень доказательности клинических исследований по терапии келоидной болезни за последние 25 лет [23]. По заключению авторов, все еще недостаточно исследований, которые бы безоговорочно доказали высокую эффективность того или иного способа терапии. Вместе с тем с каждым годом увеличивается число публикаций о случаях успешного использования таких способов лечения патологических рубцов как хирургическое иссечение в сочетании с дополнительными методами, криотерапия, лазерная терапия, ультрафонофорез (моно- или в сочетании с геалуронидазой), применение силиконовых покрытий, внутрирубцовое введение глюкокортикостероидов (триамцинолона, дексаметазона), 5-фторурацила, блеомицина, интерферона и др. [24-30].

Не вызывает сомнения тот факт, что профилактика образования патологического рубца более предпочтительна, чем лечение. Очевидно, что следует избегать любых ненужных ран у любого пациента, независимо от наличия или склонности у него к образованию келоидов [20]. Важно учитывать, что замедленная эпителизация (свыше 10-14 дней) значительно увеличивает частоту гипертрофического рубцевания [22], быстрая эпителизация является обязательной для предотвращения образования рубцов. В особенности это касается ран, которые подвергаются повышенной нагрузке (натяжению) в связи с движениями тела или потерей ткани, а также подвержены трению. Эти раны находятся в зоне повышенного риска появления и распространения патологических рубцовых образований [31]. Таким образом, в случае кожного повреждения нельзя недооценивать важность быстрой эпителизации раны первичным натяжением. Очень важно правильно обрабатывать загрязненные повреждения, использовать хороший гемостатик, бинтовать с большой осторожностью, ограничивать посторонние образования в ране, в том числе тканевых поливолоконистых нитей для сшивания ран, таких как полиглактин или шелк [20].

Компрессионная (сдавливающая) терапия является наиболее распространенным консервативным способом профилактики и лечения гипертрофических рубцов и келоидов с 1970 годов [4]. В настоящее время, сдавливающие повязки преимущественно используются для профилактики

гипертрофических ожоговых образований, несмотря на противоречивые данные относительно их ценности для уменьшения образования рубцов и недостаточное научное обоснование в поддержку их использования [32]. Механизм действия компрессионной терапии остается еще плохо понятным, но предполагается, что возможно имеет место уменьшение синтеза коллагена в связи с ограничением снабжения кровью, кислородом и питательными веществами тканей рубца и увеличением апоптоза [33-36]. Ограничения использования компрессионной терапии связаны с невозможностью точно закрепить повязку на поврежденную поверхность и неудобством для пациента.

Местное силиконовое гелевое покрытие стало широко используемым методом лечения рубцов со времени его введения в начале 80-х годов, и его терапевтический эффект на преимущественно гипертрофические рубцы широко документирован в литературе [37, 38]. По современным представлениям, окклюзия и гидроокисление являются механизмами терапевтического действия силиконового гелевого покрытия в большей степени, чем специфическое антирубцовое действие [39]. Силиконовый гель нужно накладывать дважды в день, он предпочтителен для мест, которые находятся в постоянном движении, где бинтование не подходит [20].

Флавоноиды (кверцетин и камферол) входят в состав широко известных импортных гелей (Медерма и Контрактубекс) [4]. Сведения об эффективности этих флавоноидсодержащих местных лекарственных форм для профилактики и лечения рубцов достаточно противоречивы [40-44]. Однако установлено, что кверцетин подавляет пролиферацию фибробластов, препятствуя продукции коллагена и фибронектина. Phan с соавт. (2003) [40] считают, что эти эффекты кверцетина опосредованы ингибированием экспрессии 2, 3 и 4 SMAD-генов, участвующих в реализации сигналов фактора роста TGF-бета (transforming growth factor-бета).

Ретиноиды были исследованы в ограниченных клинических наблюдениях, но пока не нашли широкого применения в клинической практике, хотя еще в 70-х годах было показано, что витамин А и его производные, применяемые путем нанесения на поверхность кожи или внутрикожных инъекций, ускоряют заживление раны и вызывают регрессию патологической рубцовой ткани. Ретиноиды повышают пролиферацию клеток эпидермиса и угнетают пролиферацию фибробластов, нормализуя, таким образом, процессы регенерации [3]. Несколько позже было выявлено угнетающее действие ретиноидов на пролиферацию келоидных фибробластов и отложение коллагена. Еще в 1986 году в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании была показана достоверная эффективность третиноина в виде 0,05%-ного крема, наносимого дважды в день в течение 3 месяцев, при лечении келоидных и гипертрофических рубцов [3]. Среди побочных действий упоминалось раздражение кожи примерно у 50 % пациентов и небольшая атрофия кожи у 10 % пациентов. По-видимому, по действию ретиноидов на гиперпластические рубцы накоплено еще недостаточно знаний и клинического опыта, поэтому терапия келоидных и гипертрофических рубцов ретиноидами, пока относится к экспериментальным методам лечения.

Витамин Е – это антиоксидант, тормозящий перекисное окисление липидов и стабилизирующий клеточные, в том числе лизосомальные, мембраны. Витамин Е, подобно глюкокортикоидам, может подавлять воспалительные процессы и синтез коллагена. Результаты изучения влияния витамина Е на процессы заживления ран и формирование патологической рубцовой ткани весьма противоречивы, что объясняют зависимостью эффектов витамина Е от других нутриентов, например витамина А, от режима и способов применения, а также свойств применяемой лекарственной формы (растворимость в липидах или воде и др.) [45]. Среди свидетельств в пользу витамина Е заслуживает внимания публикация N. Zampieri с соавт. (2010), которые в проспективном контролируемом исследовании (одинарный слепой опыт) провели изучение эффективности местного применения витамина Е для профилактики образования келоида и улучшения косметических результатов после операции у детей. Препарат витамина Е наносили трижды ежедневно на место предполагаемого надреза



в течение 15 дней до операции и в течение по крайней мере 30 дней, два раза в день, после операции (опытная группа). В группе контроля применяли мазь на основе петролатума. Ни у одного из пациентов опытной группы не сформировался келоид и 96% пациентов (или их родителей) отмечали очень хороший косметический эффект. В контрольной группе у 6,5% (13) пациентов образовался келоид, и только 78% пациентов (или их родителей) были довольны косметическим результатом [46].

Блокатор кальциевых каналов (верапамил), вводимый в область рубца, по результатам трех клинических испытаний оказался перспективным средством для предупреждения рецидива после иссечения келоида [47, 48, 49]. В одном из этих исследований внутритканевое введение верапамила сочетали с компрессионной терапией, в другом – с местным применением силикона. При этом установлена более высокая эффективность комбинированных схем с верапамилем по сравнению с только компрессионным или силиконовым воздействием. Никаких существенных побочных эффектов отмечено не было. А.А. Ковалевский с соавт (2008) с успехом применяли фонофорез с верапамилевой мазью для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов у больных с ожоговой травмой [50]. Механизм действия верапамила объясняют угнетением кальций-зависимых процессов, участвующих в синтезе внеклеточного матрикса, а также усилением его деградации (увеличение продукции коллагеназ) [51, 52]. Кроме того, верапамил, улучшая эндотелий-зависимую вазодилатацию, может ускорять регенерацию эндотелиальных и других клеток, ограничивать образование свободных радикалов, уменьшать сосудистое воспаление [50]. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано ингибирующее действие верапамила на продукцию ряда цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора роста сосудистого эндотелия фибробластами келоида [53], а также провоспалительного цитокина ФНО-альфа (фактора некроза опухолей-альфа) макрофагами [54].

Антигистаминные средства (блокаторы H₁ гистаминовых рецепторов) могут частично уменьшать зуд и жжение в области келоида, а также модулировать его размер. Весьма беспокоящий пациентов келоидный зуд может быть обусловлен выбросом гистамина в результате дегрануляции тучных клеток (мастоцитов). Кроме того гистамин может способствовать образованию келоида, так как стимулирует синтез коллагена и другие процессы [3].

Ацесамовая кислота (ацемин) с недавнего времени выпускается отечественными производителями в виде мази и раствора для внутреннего и наружного применения, является производным аминакапроновой кислоты, но свойствами ингибитора фибринолиза не обладает. Сведений о клинических испытаниях в доступной нам литературе найти не удалось. Инструкция к применению рекомендует ацемин как средство, ускоряющее очищение раневой поверхности от некротических масс, уменьшающее экссудативные процессы, активирующее рост грануляционной ткани, васкуляризацию и эпителизацию ран. Стимулирует образование костной мозоли, ускоряет срастание переломов костей. Предупреждает развитие келоидных рубцов.

Среди инновационных подходов к профилактике образования патологических рубцов следует отметить применение препаратов цитокинов.

По современным представлениям цитокин TGF-бета (transforming growth factor-бета) является одним из ведущих факторов роста в патогенезе келоидных образований. Углубление понимания роли TGF-бета сигналов в развитии «фиброзной болезни» и выявление особенностей различных подтипов TGF-бета сделали манипуляцию этими молекулами привлекательной терапевтической стратегией [55, 56]. TGF-бета1 и TGF-бета2 способствуют патологическому гипертрофическому рубцеванию *in vivo* на моделях животных. Тогда как TGF-бета3, напротив, усиливает физиологическое заживление ран [57-60]. Создание и изучение TGF-бета3- агонистов и TGF-бета1 и TGF-бета2 антагонистов может дать новые терапевтические инструменты с расширенной эффективностью и специфичностью.

M.W. Ferguson et al. (2009) и J. Bush et al. (2010) опубликовали результаты клинических испытаний внутрикожного введения препарата авотермин (рекомбинантный

человеческий TGF-бета3), которые свидетельствуют о его высокой эффективности в плане профилактики патологического гипертрофического рубцевания [4, 61, 62].

В марте 2009 года компания Reveno сообщила о второй фазе клинических испытаний в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании безопасности и эффективности подавления TGF-бета1 и TGF-бета2 с помощью маннозо-6-фосфата (Juvidex) при местном и/или внутрикожном применении. Были продемонстрированы статистически значимые различия во времени полного закрытия раны с подсаженной донорской кожей: ускорение лечения в пользу Juvidex [4].

Есть основания предполагать потенциальную эффективность для профилактики образования аномальных рубцов препаратов других цитокинов – интерферонов (ИФН), известных не только своим противовирусным действием, но антипролиферативными свойствами. Установлено, что ИФН, особенно ИФН-альфа2b, уменьшает синтез коллагенов типа I и III [63, 64], тормозит рост новообразований и уменьшает рост фиброзных опухолей кожи прямо или опосредованно, противодействуя эффектам TGF-бета1,2 и гистамина [65]. Систематическое назначение ИФН-альфа2b сильно обожженным пациентам приводило к улучшению клинического состояния гипертрофических рубцов [66]. Инъекции ИФН-альфа2b в пораженную ткань в 50% случаев уменьшали размера келоида за 9 дней и, таким образом, были намного эффективнее, чем инъекции в пораженные участки кортикостероида [65]. Ограничением данного способа лечения патологических рубцов является неблагоприятные эффекты, обычные для системной ИФН-терапии, включая гриппоподобный синдром и боль при инъекции [63]. И хотя применение ИФН, рекомбинантного TGF-бета3 являются дорогостоящими формами терапии, они остаются многообещающими терапевтическими подходами к лечению аномальных рубцов [4].

Значительно более доступным могло бы стать использование препаратов индукторов интерферона (ИИФН). Подавляющее большинство ИИФН созданы отечественными учеными, но никогда не изучались и не использовались с целью модификации кожных фиброзных образований. Вместе с тем имеются сообщения о положительном влиянии зарубежного препарата ИИФН – Imiquimod (5% крем) на скорость рецидива келоида в послеоперационном периоде [4, 67, 68]. Этот препарат при нанесении на кожу способен увеличивать выработку противовирусных и противоопухолевых цитокинов – ИФН-альфа и фактора некроза опухолей и одобрен для лечения остроконечных кондилом, контагиозного моллюска, старческого кератоза и поверхностных базарно-клеточных карцином.

Представляет интерес изучение противорубцового действия других индукторов ИФН, арсенал которых в нашей стране значительно больше, чем за рубежом: тиролон, интринол, меглумина акридонат (циклоферон), неовир, ридостин и др.

Заключение. Образование рубцов как следствие хирургических вмешательств или травм трудно предсказуемо. И врачи, и их пациенты очень обеспокоены появлением даже малейших рубцов и высоко ценят малейшее клиническое уменьшение рубцов. Несмотря на большое количество различных исследований, проведенных *in vivo* и *in vitro*, на сегодняшний день информация о точных причинах гипертрофических рубцов и келоидных образований очень ограничена. Знание клеточных и молекулярных механизмов, вовлеченных в развитие этих фиброзных новообразований, остается относительно слабым, в том числе из-за отсутствия репрезентативных и хорошо узнаваемых животных моделей человеческих гипертрофических рубцов. Фиброзную ткань для изучения обычно получают при ревизии рубцов у людей месяцы спустя после того, как шрамы уже развились. Таким образом, ранние изменения в механизмах восстановления, которые могут привести к развитию гипертрофических рубцов, могут быть упущены.

Существующие профилактические и терапевтические стратегии включают компрессионную терапию, покрытие силиконовым гелем, криохирургию, облучение, лазерную терапию, ультрафонофорез, внутритканевое введение глюкокортикоидов,



ИФН, 5-фторурацила, блеомицина, верапамила, хирургическое иссечение, а так же средства местного действия. Эффективность многих из этих способов лечения была доказана в ходе широкого использования, но некоторые нуждаются в проверке правильно организованными проспективными исследованиями с адекватными контрольными группами.

Разрабатываемые новые способы фармакопрофилактики и терапии пациентов с предрасположенностью к образованию гипертрофических рубцов должны быть нацелены на раннее вмешательство, направленное на модуляцию функций отдельных типов клеток, воспалительных метаболитов, цитокинов и сигнальных рецепторов. Представляет интерес создание комбинаций лекарственных средств, обладающих различными механизмами действия и позволяющих как ускорять заживление ран, так и подавлять гиперпродукцию внеклеточного матрикса. Очевидно, нуждаются в совершенствовании способы местной доставки лекарственных средств в ткани, поскольку внутрирубцовые инъекции (наиболее распространенный способ) чрезвычайно болезненны, а фонофорез способствует усложнению и удорожанию процедуры лечения.

Обнадеживающие результаты, полученные с использованием препаратов цитокинов (ИФН, человеческого рекомбинантного TGF-бета3) и средств, изменяющих их продукцию или активность (индукторы ИФН, маннозо-6-фосфат - анти-TGF-бета1 и бета2, глюкокортикоиды, верапамил, флавоноиды, ретиноиды, токоферолы и др.), свидетельствуют о перспективности их использования в дальнейших научных исследованиях по совершенствованию фармакопрофилактики трудно поддающихся лечению фиброзных поражений кожи.

Литература

1. Hawkin,s H. K. Pathophysiology of the burn scar / H. K. Hawkins // Total Burn Care / ed. D. N. Herndon. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2007. – P. 608-619.
2. Murray, J. C. Keloids and hypertrophic scars / J. C. Murray // Clin. Dermatolol. – 1994. – Vol. 12, № 1. – P. 27-37.
3. Keloid pathogenesis and treatment / A. Al-Attar [et al.] // Plast. Reconst. Surg. – 2006. – Vol. 117, № 1. – P. 286-300.
4. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies / G.G. Gauglitz [et al.] // Mol. Med. – 2011.- Vol.17, № 1-2.- P. 113-125.
5. Wheeland, R. G. Keloids and hypertrophic scars / R. G. Wheeland // Cutaneous Medicine and Surgery / ed. K. A. Arndt [et al.]. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 1996. – P. 900-905.
6. Oluwasanmi, J. O. Keloids in the African / J. O. Oluwasanmi // Clin. Plast. Surg. – 1974. – Vol. 1, № 1. – P. 179-195.
7. Moustafa, M. F. Presumptive evidence of the effect of pregnancy estrogens on keloid growth: case report / M. F. Moustafa, M. A. Abdel-Fattah, D. C. Abdel-Fattah // Plast. Reconstr. Surg. – 1975. – Vol. 56, № 4. – P. 450-453.
8. Hypertrophic burn scars: analysis of variables / E. A. Deitch [et al.] // J. Trauma. – 1983. – Vol. 23, № 10. – P. 895-898.
9. Lewis, W. H. Hypertrophic scar: a genetic hypothesis / W. H. Lewis, K. K. Sun // Burns. – 1900. – Vol. 16, № 3. – P. 176-178.
10. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review / F. B. Niessen [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 1999. – Vol. 104, № 5. – P. 1435-1458.
11. Murray, C. J. Keloids and excessive dermal scarring / C. J. Murray, S. R. Pinnel // Wound-healing, Biochemical and Clinical Aspects / ed. I. K. Cohen, R. F. Diegelmann, W. J. Lindblad. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 1992. – P. 500-509.
12. Keloid disease: clinical relevance of single versus multiple site scars / A. Bayat [et al.] // Br. J. Plast. Surg. – 2005. – Vol.58. – P. 28-37.
13. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11 / Marneros AG [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2004. – Vol. 122. – P. 1126-1132.
14. Increased androgen binding in keloids: a preliminary communication / L.C.Ford [et al.] // (1983) J. Dermatol. Surg. Oncol. – 1983. – Vol. 9. – P. 545-547.
15. Elevated levels of testosterone receptors in keloid tissue: an experimental investigation / H.P. Schierle, D. Scholz, G. Lemperle // Plast. Reconstr.Surg. – 1997. – Vol. 100. – P. 390-396.



16. Placik, O.J. Immunologic associations of keloids/ O.J. Placik, V.L. Jr.Lewis // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1992. – Vol. 175. – P. 185-193.
17. Smith, C.J. The possible role of mast cells (allergy) in the production of keloid and hypertrophic scarring / C.J. Smith, J.C. Smith, M.C. Finn // *J. Burn Care Rehabil.* – 1987. – Vol. 8. – P. 126-131.
18. Ramakrishnan, K.M. Study of 1,000 patients with keloids in South India / K.M. Ramakrishnan, K.P. Thomas, C.R. Sundararajan // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1974 – Vol. 53. – P. 276-280.
19. Абаев, Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю.К.Абаев. – Ростов н/Д : Феникс, 2006. – 427 с.
20. Slemper, A.E. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management / A.E.Slemper, R.E.Kirschner // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2006. – Vol. 18. – P. 396-402.
21. Галлямова, Ю.А. Гипертрофические и келоидные рубцы / Ю.А. Галлямова, З.З. Кардашова // *Лечащий врач.* – 2009. – № 10. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2009/10/10860691>. – [Дата обращения: 10.02.2012.]
22. International clinical recommendations on scar management / T. A. Mustoe [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2002. – Vol. 110, № 2. – P. 560-571.
23. Durani, P. Levels of evidence for the treatment of keloid disease / P. Durani, A. Bayat // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2008. – Vol. 61, № 1. – P. 4-17.
24. Keloid excision and recurrence prophylaxis via intradermal interferon-gamma injections: a pilot study / B.J. Broker [et al.] // *Laryngoscop.* – 1996. – Vol. 106. – P. 1497-1501.
25. Ineffective treatment of keloids with interferon alpha-2b / S.P. Davison [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 117. – P. 247-252.
26. Berman, B. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections / B. Berman, F. Flores // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1997. – Vol. 37. – P. 755-757.
27. The effects of a single dose of 5-fluorouracil on keloid scars: a clinical trial of timed wound irrigation after extralesional excision / R.S.Uppal [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1218-1224.
28. Berman, B. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids / B. Berman, J. Kaufman // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 47 (Suppl. 4). – P. 209-211.
29. Martin-Garcia, R.F. Postsurgical use of imiquimod 5% cream in the prevention of earlobe keloid recurrences: results of an open-label, pilot study / R.F. Martin-Garcia, A.C. Busquets // *Dermatol. Surg.* – 2005. – Vol. 31 – P. 1394-1398.
30. Курганская, И.Г. Восстановительные технологии ремоделирования келоидных рубцов кожи / И.Г.Курганская, С.В.Ключарева // *Вестник восстановительной медицины.* – 2011. – №2. – С. 43-47.
31. Mutalik, S. Treatment of keloids and hypertrophic scars / S.Mutalik // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2005. – Vol. 71. – P. 3-8.
32. Atiyeh, B. S. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods / B. S. Atiyeh // *Aesthetic. Plast. Surg.* – 2007. – Vol. 31. – P. 468-494.
33. Ultrastructural analysis of pressure-treated human hypertrophic scars / P. S. Baur [et al.] // *J. Trauma.* – 1976. – Vol. 16, № 12. – P. 958-967.
34. Macintyre, L. Pressure garments for use in the treatment of hypertrophic scars a review of the problems associated with their use / L. Macintyre, M. Baird // *Burns.* – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 10-15.
35. Kelly, A. P. Medical and surgical therapies for keloids / A. P. Kelly // *Dermatol. Ther.* – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 212-218.
36. In vitro mechanical compressions induces apoptosis and regulates cytokines release in hypertrophic scars / F. Reno [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2003. – Vol. 11, № 5. – P. 331-336.
37. Sawada, Y. Hydration and occlusion treatment for hypertrophic scars and keloids / Y. Sawada, K. Sone // *Br. J. Plast. Surg.* – 1992. – Vol. 45, № 8. – P. 599-603.
38. Fulton, J.E., Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars / J.E. Fulton // *Dermatol. Surg.* – 1995. – Vol. 21. – P. 947-51.
39. Reish, R. G. Scar treatments: preclinical and clinical studies / R. G. Reish, E. Eriksson // *J. Am. Coll. Surg.* – 2008. – Vol. 206, № 4. – P. 719-730.
40. Quercetin inhibits fibronectin production by keloid-derived fibroblasts. Implication for the treatment of excessive scars / T. T. Phan [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2003. – Vol. 33, № 3. – P. 192-194.
42. Jackson, B. A. Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars / B. A. Jackson, A. J. Shelton // *Dermatol. Surg.* – 1999. – Vol. 25, № 4. – P. 267-269.



42. Onion extract gel versus petrolatum emollient on new surgical scars: prospective double-blind study / V.Q.Chung [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2006. – Vol. 32. – P. 193-197.
43. Safety and efficacy of local administration of contractubex to hypertrophic scars in comparison to corticosteroid treatment. Results of a multicenter, comparative epidemiological cohort study in Germany / J.Beuth [et al.] // *In Vivo.* – 2006. – Vol. 20. – P. 277-283.
44. Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in Chinese patients having laser removal of tattoos: a prospective randomized controlled trial / W.S. Ho [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2006. – Vol. 32. – P. 891-896.
45. MacKay, D.J. Nutritional support for wound healing / D.J. MacKay, A.L. Miller // *Alternative Medicine Review.* – 2003 (Nov). – Vol. 8 (4). – P. 359-377.
46. A prospective study in children: Pre- and post-surgery use of vitamin E in surgical incisions / N. Zampieri [et al.]. // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* – September 2010. – V. 63. – Issue 9. – P. 1474-1478.
47. Lawrence, W. T. Treatment of earlobe keloids with surgery plus adjuvant intralesional verapamil and pressure earrings / W. T. Lawrence // *Ann. Plast. Surg.* – 1996. – Vol. 37, № 2. – P. 167-169.
48. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil / F. D'Andrea [et al.] // *Dermatology.* – 2002. – Vol. 204, № 1. – P. 60-62.
49. Сопчу, Е. Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of the keloid / Е. Сопчу, N. Sivrioglu, Y. Oztan // *J. Burn Care Rehabil.* – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 1-7.
50. Лечение больных с послеожоговыми гипертрофическими и келоидными рубцами / А.А.Ковалевский и др. // *Бюлл.сибирской медицины.* – 2008. – № 4. – С.69-77.
51. Lee, R.C. Calcium antagonists retard extracellular matrix production connective tissue equivalent / R.C. Lee, J. Ping // *J. Surg Res.* – 1990. – № 49. – P. 463-466.
52. Doong, H. Calcium antagonists alter cell shape and induce procollagenase synthesis in keloid and human dermal fibroblasts / H. Doong, S. Dissanayake, T.R. Gowrishankar // *J. Burn Care Rehabil.* – 1996. – № 17. – P. 497-514.
53. Giugliano, G. Verapamil inhibits interleukin-6 and vascular endothelial growth factor production in primary cultures of keloid fibroblasts / G. Giugliano, D. Pasquali, A. Notaro // *J. Plast Surg.* – 2003. – № 56. – P. 804-809.
54. Скальский, С.В. Влияние верапамила на продукцию провоспалительных цитокинов перитональными мононуклеарами / С. В. Скальский // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2010. – № 3. – С. 33-35
55. Transforming growth factor-beta in thermally injured patients with hypertrophic scars: Effects of interferon alpha-2b / E.E. Tredget [et al.] // *Plast. Reconstr.Surg.* – 1998. – Vol. 102. – P. 1317-1328.
56. Border, W. A. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis / W.A.Border, N.A. Noble// *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331.– P. 1286-1292.
57. Shah, M. Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor beta / M. Shah, D.M. Foreman, M.W. Ferguson // *Lancet.* – 1992. – Vol. 339. – P. 213-214.
58. Shah, M. Neutralising antibody to TGF-beta 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents / M.Shah, D.M.Foreman, M.W. Ferguson // *J. Cell Sci.* – 1994. – Vol. 107. – P. 1137-1157.
59. Shah, M. Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring / M.Shah, D.M.Foreman, M.W. Ferguson // *J. Cell Sci.* – 1995. – Vol. 108. – P. 985-1002.
60. Transforming growth factor beta3 promotes fascial wound healing in a new animal model / J. W.Tyrone [et al.] // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 135. – P. 1154-1159.
61. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies / Ferguson M.W. [et al.] (2009)// *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1264-1274.
62. Therapies with emerging evidence efficacy: avotermin for the improvement of scarring / Bush J, et al. (2010) // *Dermatol. Res. Pract.* – 2010. – P. 609-613.
63. Leventhal, D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature / D. Leventhal, M. Furr, D. Reiter// *Arch. Facial. Plast. Surg.* – 2006. – Vol. 8. – P. 362-368.
64. Jimenez, S.A.Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons / S.A.Jimenez, B.Freundlich, J.Rosenbloom // *J. Clin. Invest.* – 1984. – Vol.74. – P.1112–1116.
65. Berman, B. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alfa-2b results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production in vitro / B. Berman, M.R. Duncan // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1989. – Vol. 21. – P. 694-702.
66. Transforming growth factor-beta in thermally injured patients with hypertrophic scars: effects of interferon alpha-2b / Tredget EE, et al. (1998) // *Plast.Reconstr. Surg.* – 1998. – Vol. 102. – P. 1317-1330.



67. Berman, B. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids / B.Berman, J.Kaufman // J. Am.Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 47. – P. 209-211.

68. Scar management after breast surgery: preliminary results of a prospective, randomized, and double-blind clinical study with aldera cream 5% (imiquimod) / A. Prado [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 966-972.

PREREQUISITES TOWARDS IMPROVEMENT OF PHARMACO-PROPHYLAXIS OF HYPERTROPHIC AND KELOID SCARS

U.U. ZHIDKOVA
N.A. PENYEVSKAYA
E.F. STEPANOVA

¹ *Omsk state medical academy*

² *Pyatigorsk State
Pharmaceutical Academy*

E-mail:
farmTehOMGMA@yandex.ru.

A review of the literature on keloid scars is made. The survey, based on analysis of current concepts of the pathogenesis of hypertrophic and keloid scars, discusses the ways of improving their farmakoprofylaxis. It is interesting to create combinations of drugs with different mechanisms of action and allow both to accelerate wound healing, and inhibit the hyperproduction of extracellular matrix. There is a need to improve methods of local drug delivery to the tissues, because the most common intraruminal injections are extremely painful, and phonophoresis facilitates the procedure of more complicated and expensive treatment.

Key words: hypertrophic and keloidny hems, prevention, treatment