

Это может объясняться все еще неидеальным характером диагностического поиска даже в той группе врачей, кто изучал рекомендации.

Таким образом, наши данные указывают на недостаточное знание клинических рекомендаций среди врачей первичного звена (терапевтов, педиатров) и в меньшей степени, среди узких специалистов (аллергологов и дерматологов). Это в свою очередь приводит к гипер- или гиподиагностике, временным и экономическим затратам. Увеличить информированность врачей можно путем проведения алергошкол, круглых столов, мастер-классов, лекций, а также через популяризацию интернет-обучения (проведение веб-семинаров, открытый доступ к современным руководствам на специализированных сайтах, распространение образовательной информации в социальных сетях).

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W., et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69(7): 868–87. doi: 10.1111/all.12313.
- Разваляева А.В. Комплексная клинко-экономическая и фармакоэпидемиологическая оценка противоаллергических препаратов – путь оптимизации лечения и профилактики алергодерматозов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград; 2010.
- [Razvalyayeva A.V. *Comprehensive clinical, economic, pharmacological and epidemiological evaluation of antiallergic drugs is the way to optimize the treatment and prevention of allergic dermatoses*. Dis. Volgograd; 2010]. (in Russian)
- Maurice-Tison S., Pouyanne J., Doutre M.S. General practitioners, dermatologists, allergists, and the management of chronic urticaria. Results of a practice survey. *Ann. Dermatol. Venerol.* 2003; 130(Spec No1): 1S160–73.
- Henderson R.L. Jr., Fleischer A.B. Jr., Feldman S.R. Allergists and dermatologists have far more expertise in caring for patients with urticaria than other specialists. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43(6): 1084–91.
- Sharma J.K., Miller R., Murray S. Chronic urticaria: a Canadian perspective on patterns and practical management strategies. *J. Cutan. Med. Surg.* 2000; 4(2): 89–93.
- Weller K., Viehmann K., Bräutigam M., Krause K., Siebenhaar F., Zuberbier T., et al. Management of chronic spontaneous urticaria in real life—in accordance with the guidelines? A cross-sectional physician-based survey study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2013; 27(1): 43–50. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04370.x.
- Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K., Giménez-Arnau A., et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009; 64(10): 1417–26. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02179.x.
- Астафьева Н.Г., Борзова Е.Ю., Горячкина Л.А., Данилычева И.В., Емельянов А.В., Кочергин Н.Г. и др. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ. Часть 5. *Российский алергологический журнал*. 2009; 1: 51–9.
- [Astafieva N.G., Borzova E.Y., Goryachkina L.A., Danilycheva I.V., Emelyanov A.V., Kochergin N.G., et al. Urticaria and angioedema: recommendations for practitioners. Russian national consensus document. Part 5. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal*. 2009; 1: 51–9]. (in Russian)
- Grattan C.E., Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157(6): 1116–23.
- Powell R.J., Du Toit G.L., Siddique N., Leech S.C., Dixon T.A., Clark A.T., et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin. Exp. Allergy*. 2007; 37(5): 631–50.
- Nicholson P.J., Llewellyn D., English J.S.; Guidelines Development Group. Evidence-based guidelines for the prevention, identification and management of occupational contact dermatitis and urticaria. *Contact. Dermatitis*. 2010; 63(4): 177–86. doi: 10.1111/j.1600-0536.2010.01763.x.
- Konstantinou G.N., Asero R., Ferrer M., Knol E.F., Maurer M., Raap U., et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013; 68(1): 27–36. doi: 10.1111/all.12056.
- De Swert A., Van Den Keybus C., Kasran A., Cadot P., Neyens K., Coorevits L., et al. Detection of basophil-activating IgG autoantibodies in chronic idiopathic urticaria by induction of CD 63. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116(3): 662–7.
- Kocatürk E., Kavala M., Kural E., Sarigul S., Zindancı I. Autologous serum skin test vs autologous plasma skin test in patients with chronic urticaria: evaluation of reproducibility, sensitivity and specificity and relationship with disease activity, quality of life and anti-thyroid antibodies. *Eur. J. Dermatol.* 2011; 21(3): 339–43. doi: 10.1684/ejd.2011.1294.
- Konstantinou G.N., Asero R., Maurer M., Sabroe R.A., Schmid-Grendelmeier P., Grattan C.E. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009; 64(9): 1256–68. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x.

Поступила 29.11.14  
Received 29.11.14

## КОСМЕТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015  
УДК 616.5-003.92-08

### Обзор патогенетических механизмов и методов коррекции рубцов

Вертиева Е.Ю., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Пинсон И.Я.

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) и Научно-образовательный клинический центр иммунозависимых дерматозов ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва

*Вопрос выбора адекватного метода лечения рубцов остается по-прежнему актуальным. Патогенез этого процесса до конца не изучен. Известно, что важную роль в формировании рубцов играют генетическая предрасположенность, гиперпродукция факторов роста, в частности трансформирующего фактора роста-β, дисбаланс между матриксными металлопротеазами и их ингибиторами. В настоящее время применяются различные медикаментозные, физиотерапевтические, хирургические методы лечения. Несмотря на обилие методов коррекции, проблема терапии рубцов остается до конца не решенной.*

**Ключевые слова:** рубцы; патогенез рубцов; трансформирующий фактор роста-β; металлопротеиназы; лечение рубцов.

Для цитирования: *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18 (1): 51-57

## REVIEW OF PATHOGENETIC MECHANISMS AND METHODS OF SCAR CORRECTION

Vertieva E. Yu., Olisova O. Yu., Kochergin N. G., Pinson I. Ya.

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

*The choice of an adequate method for the treatment of scar remains a challenging problem. The pathogenesis of this process is still not known except that genetic liability, hyperproduction of growth factors, specifically, of transforming growth factor  $\beta$ , imbalance between matrix metalloproteinases and their inhibitors are involved in scar formation. Drug therapy, spa therapy, and surgery are now used for correction scar; however, despite the numerous relevant methods, the problem remains unsolved.*

**Key words:** pathogenesis of scar; transforming growth factor  $\beta$ ; metalloproteinases; treatment of scar.

Citation: Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2015; 18 (1): 51-57

Коррекция рубцовых деформаций является одной из наиболее сложных задач в эстетической медицине. Данная проблема требует к себе комплексного подхода и привлечения врачей нескольких специальностей – хирургов и дерматокосметологов. Рубцы являются не только источником эстетических и психологических проблем, но и доставляют ряд неприятных субъективных ощущений. В настоящее время существует большое количество методов терапии рубцов, однако ни один из них не может гарантировать качество.

Перед тем, как приступить к обзору существующих методов коррекции рубцовых деформаций, хотелось бы подробнее остановиться на морфологии и патогенезе этого процесса.

**Патогенетические механизмы.** Рубец – это соединительнотканное образование, формирующееся в процессе репарации [1]. В норме быстрое заживление раны обеспечивается кератиноцитами придатков кожи и краевого эпидермиса. Образование рубца происходит только при глубоком повреждении, сопровождающимся повреждением потовых и сальных желез, волосяных фолликулов.

Выделяют несколько этапов заживления раны [2, 3]: фаза коагуляции и воспаления, фаза пролиферации, фаза реорганизации.

Стоит отметить, что деление процесса заживления раны на фазы весьма условно и обычно происходит наслаивание этапов.

**Воспаление.** Сразу после повреждения активируется система свертываемости крови и образуется тромбоцитарно-фибриновый сгусток. Это обеспечивает не только гемостаз в ране, но и создание временного экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). ЭЦМ составляет основу соединительной ткани и состоит из гликопротеинов, протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Основным гликопротеином ЭЦМ является

коллаген. Запуск системы фибринолиза приводит к массовой гибели тромбоцитов, в результате чего происходит выброс многочисленных факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста  $\beta$ , эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста тромбоцитов и др. Одновременно с этим продукты фибринолиза привлекают нейтрофилы, основной функцией которых являются фагоцитоз чужеродных агентов и активация кератиноцитов и макрофагов (**рис. 1**) [3, 4].

**Пролиферация.** Эту фазу еще называют фазой формирования грануляционной ткани. На данном этапе происходит образование молодой соединительной ткани, богатой сосудами и клетками. Синтез коллагена осуществляется при помощи большого количества фибробластов. Фаза характеризуется преобладанием в тканях эмбрионального коллагена (III тип), представляющего собой тонкие волокна. В норме он встречается в большом количестве в эмбриональных тканях, а с возрастом его количество уменьшается. В своей структуре коллаген III содержит цистин, что способствует агрегации фибрилл путем образования дисульфидных связей. Он характеризуется эластичностью и хорошей растяжимостью. В дальнейшем происходит замещение коллагена III на менее эластичный коллаген I типа. Выработка излишков внеклеточного вещества приводит к запуску апоптоза. Одновременно с этим в фазу пролиферации миофибробластами синтезируются белки актин и десмин, обеспечивающие сближение краев раны (**рис. 2**) [5, 6].

**Реорганизация.** Этот этап характеризуется образованием равновесной системы. С одной стороны, фибробластами осуществляется синтез сократительных белков и различных компонентов внеклеточного матрикса, а с другой – фибробласты, тучные клетки и макрофаги участвуют в выработке многочисленных металлопротеиназ. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – это белки, относящиеся к семейству цинкзависимых эндопептидаз. Всего идентифицировано 28 ММП. Основной функцией белков этого семейства является разрушение компонентов внеклеточного матрикса. Таким образом, поддерживается баланс между синтезом и деструкцией избытка коллагена по принципу отрицательной обратной связи [3, 4].

Согласно описанным выше механизмам, происходит образование нормотрофического рубца.

**Сведения об авторах:**

Vertieva Екатерина Юрьевна, кандидат мед. наук (ivertieva@gmail.com); Olisova Ольга Юрьевна, доктор мед. наук, профессор (olisovaolga@mail.ru); Kochergin Николай Георгиевич, доктор мед. наук, профессор (nkocha@yandex.ru); Pinson Игорь Яковлевич, доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник.

**Corresponding author:**

Vertieva Ekaterina, MD, PhD (ivertieva@gmail.com)

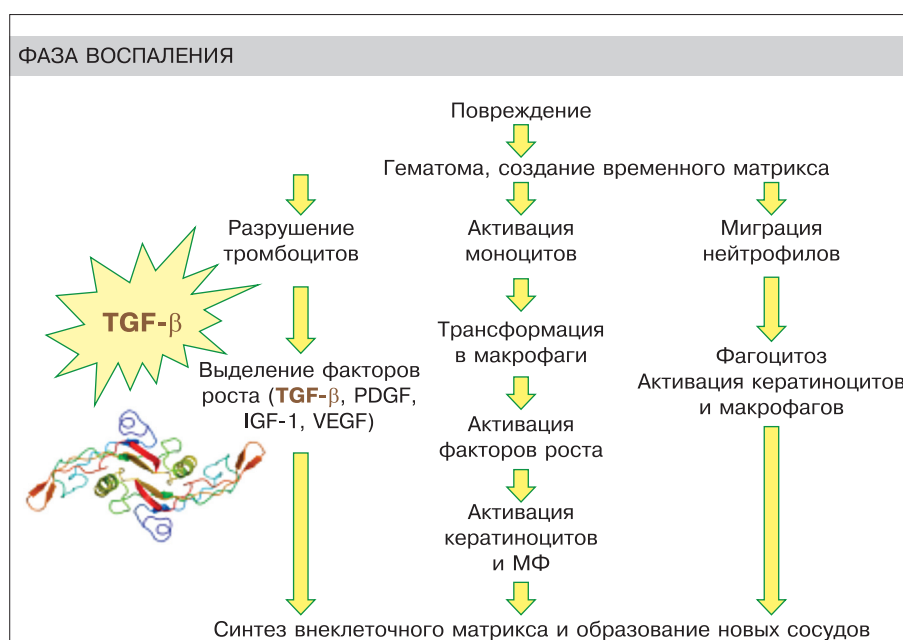


Рис. 1. Первая фаза раневого процесса.

Основной функцией подобного механизма заживления является борьба с возможным присоединением инфекции [7]. В связи с этим организм стремится как можно быстрее справиться с образовавшимся повреждением. Экспериментально доказано, что процесс заживления раны в эмбриональном периоде происходит без формирования рубца. Это связано с более быстрым процессом реэпителизации в условиях низкого воспалительного ответа [8, 9].

В норме рубцы делятся на физиологические (нормотрофические) и патологические (ПР), к которым относят атрофические рубцы, гипертрофические рубцы и келоидные рубцы.

Нормотрофические рубцы проходят следующие стадии формирования [10]:

I стадия (фибробластическая) – до 30 сут, во время нее происходит формирование юных фибробластов и сосудов;

II стадия (волокнистая) – к 33-м суткам, характеризуется наличием зрелых фибробластов и накоплением коллагеновых волокон;

III стадия (гиалиновая) – к 42-м суткам, к ее завершению происходят уменьшение клеток и редукция сосудов.

Атрофические рубцы обычно возникают на месте язвенных дефектов, разрешающихся пиогенных инфильтратов, инфекционных гранулем, после очагов хронического воспаления. Атрофические рубцы гистологически практически не содержат клеток и сосудов, отмечаются атрофия дермы и фиброз. Согласно последней классификации, атрофические рубцы делятся на колотые, прямоугольные и закругленные. Особой разновидностью данного типа рубцов являются стрии. Для них характерен разрыв эластических волокон и дефицит коллагена и эластина. Окраска стрий на ранних этапах ярко-розовая, красная в дальнейшем меняется на белую [11].

Наибольший интерес представляют гипертрофические рубцы (ГР) и келоидные рубцы (КР). ГР плот-

ной консистенции, возвышаются над поверхностью кожи и не выходят за границы повреждения. Морфологически в них отмечается разрастание коллагеновых волокон, наличие фибробластов до 50–70 в поле зрения (в нормотрофическом рубце 15–20 в поле зрения), развитая сосудистая сеть, многочисленные капилляры диаметром 7–10 мкм. КР представляют собой опухолевидное разрастание незрелой соединительной ткани. Это наиболее неблагоприятный тип рубцов, для которого характерно распространение за пределы очага повреждения, а также наличие субъективных ощущений, таких как зуд и болезненность. При гистологическом исследовании можно обнаружить много фибробластов и сосудов (частично облитерированных). Пучки коллагеновых волокон образуют узлы [6, 12, 13]. Краткая сравнительная характеристика ГР и КР представлена в **таблице**.

Ранее существовало подразделение КР на истинные, возникающие спонтанно, и ложные, возникающие на месте повреждения. В настоящее время доказано, что формированию истинных КР также предшествует микротравматизация. Морфологиче-

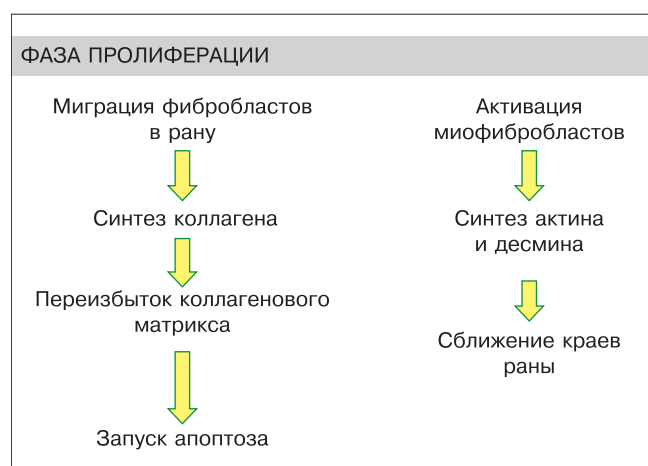


Рис. 2. Вторая фаза раневого процесса.

## Характеристика гипертрофических келоидных рубцов

Характеристика рубца	Вид рубца		
	нормотрофические	гипертрофические	келоидные
Срок формирования	После травмы	Вскоре после травмы	Отдаленные сроки
Границы	В пределах повреждения	В пределах повреждения	Выходят за границы раны
Субъективные ощущения	Отсутствуют	Отсутствуют, иногда зуд	Болезненность, зуд
Самостоятельный регресс	Да	Редко	Нет
Наследственная предрасположенность	Нет	Есть	Есть
Расположение	Везде	Области двигательной активности	Независимо от двигательной активности
Размер	Соответствует повреждению	Соответствует повреждению	Значительно превышает
<i>Гистологические признаки</i>			
Расположение коллагеновых волокон	Параллельное	Параллельное	Утолщены, образуют узлы
Клетки	Нет	Миофибробласты, тучные клетки, макрофаги, фибробласты	Миофибробластов нет, фибробласты, тучные клетки
Сосуды	Нет	Много	Много, большинство облитерированы
Наличие эластина	Есть	Нет	Нет

ски КР делят на фибробластические (активные) и фиброзные (стабильные) [14].

До конца причины и механизмы возникновения патологических рубцов не выяснены. Однако известно, что в основе образования патологических рубцов лежит нарушение механизмов заживления раны на каком-либо из его этапов. В настоящее время выявлено несколько возможных причин этого процесса.

Установлено, что синтез коллагеновых волокон при патологическом процессе протекает гораздо интенсивнее и в течение более длительного промежутка времени. По данным литературы, синтез коллагена в КР превышает норму в 20 раз, а в ГР рубце – в 3 раза. В КР также повышен в 4 раза уровень продукции фибронектина [2, 15, 16].

Доказано влияние факторов роста в образовании патологических рубцов [17]. Основная роль отводится трансформирующему фактору роста- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ). Суперсемейство TGF- $\beta$  включает в себя 3 изоформы: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3. Изначально данные белки секретируются в форме предшественников. Для их активации необходимо образование комплекса с соответствующими рецепторами (TGF- $\beta$ R) [1]. У плода также имеется все 3 изоформы этого фактора роста, однако уровень экспрессии и активности этих протеинов значительно ниже [18]. TGF выполняют большое количество функций, к которым относят стимуляцию ангиогенеза, пролиферацию фибробластов, стимуляцию синтеза коллагена. Избыток TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 приводит к образованию фиброза, TGF- $\beta$ 3 является хемоаттрактантом для макрофагов и нейтрофилов, индуцирует ангиогенез и рост грануляционной ткани, стимулирует синтез ЭЦМ и ингибирует его деградацию. Доказано, что формирование КР и ГР характеризуется не только повышением синтеза белков группы

TGF- $\beta$ , но и увеличением продукции рецепторов, необходимых для активации комплекса [19, 20].

Преобладание процессов синтеза над процессами деструкции в фазе реорганизации приводит к нарушению равновесия и к образованию излишка коллагена и фибронектина. По-видимому, это связано с повышением активности ингибиторов металлопротеиназ [21].

Возможной причиной патологического ранозаживления служат нарушения в процессе апоптоза. Фибробласты, экстрагированные из КР и ГР, существенно меньше подвергаются запрограммированной гибели. Существует много информации о дисфункции белков этого процесса. Однако наиболее изучена роль белка p53. Белок p53 является регулятором клеточного цикла. Его основная функция – супрессия опухолевых процессов. В норме этот протеин находится в неактивном состоянии. Активация p53 происходит под воздействием стрессовых факторов и приводит к остановке клеточного цикла и к запуску апоптоза. Ген, ответственный за синтез данного белка, получил название TP53. Доказана взаимосвязь мутации этого гена с развитием новообразований. Вероятнее всего, подобный механизм лежит в образовании патологических рубцов [1, 22].

Несмотря на большое количество применяемых методов лечения рубцов, эффективность терапии все еще остается крайне низкой. Выделяют следующие методы коррекции: медикаментозные, физиотерапевтические, хирургические.

#### Медикаментозные методы

*Кортикостероиды.* В качестве медикаментозного лечения наиболее часто применяют кортикостероиды (КС). КС снижают пролиферацию фибробластов, уменьшают синтез коллагена и гликозаминогликанов, вызывают супрессию выработки медиаторов

воспаления. Обычно используют триамцинолона ацетат в дозировке 10–40 мг/мл. Препарат вводят непосредственно в область рубца, иногда с 2% лидокаином в соотношении 1:1 [23]. Интервал между процедурами составляет 3–6 нед. В качестве КС также активно используют дипроспан в дозе 1 мл 1 раз в месяц на глубину 2–4 мм [10]. Меньшей эффективностью обладает методика использования КС для наружного применения локально на область рубца 2 раза в сутки в течение длительного срока. Существуют пластыри, содержащие бетаметазона валерат, однако их не применяют в России. При хорошей эффективности терапии КС, частота рецидивов остается высокой и составляет в среднем 50%. В связи с этим данную методику в виде монотерапии применяют редко и обычно она является одним из составляющих комплексного подхода.

**Интерфероны.** В качестве иммуномодуляторов применяют интерфероны (ИФН). Известно, что основной функцией этих белков является противовирусная защита. Однако ИФН имеют и ряд других биологических свойств. Способность ИФН подавлять размножение клеток легла в основу терапии ГР и КР. Применяют ИФН в дозе 0,5–1 млн МЕ. Процедуру проводят через день в течение 2–3 нед, затем 1–2 раза в неделю в течение 3 мес. ИФН вводят также локально непосредственно в область рубца [24]. Экспериментально доказана эффективность ИФН $\gamma$  и ИФН- $\alpha$ 2b [25]. Эффективность метода существенно уступает применению КС. В основном ИФН-терапию применяют в профилактических целях после хирургических вмешательств.

**Гиалуронидаза.** Существует опыт применения гиалуронидазы для коррекции патологических рубцов. Как известно, этот фермент расщепляет гиалуроновую кислоту (ГК) до глюкозамина и глюкуроновой кислоты, в результате чего снижается вязкость ГК, улучшается тканевая и сосудистая проницаемость. Это приводит к размягчению и рассасыванию рубца. Однако большинство из существующих ферментных препаратов обладает низкой эффективностью, что связано с их инактивацией при введении. Наилучшие результаты были продемонстрированы при использовании отечественного препарата Лонгидаза (НПО «Петровакс Фарм», Россия). Препарат обладает высокой протеолитической активностью, пролонгированным действием, высокой устойчивостью к денатурации и действию ингибиторов. Использование Лонгидазы приводит к деполимеризации матрикса соединительной ткани и к подавлению ее синтеза. Для лечения атрофических рубцов, стрий проводят от 7–10 курсов лечебного фонофореза с Лонгидазой в течение 1 года. В результате происходит восстановление эластичности кожи, уменьшение плотности [24].

Хорошие результаты, сопоставимые по эффективности с действием КС, при лечении рубцов показал 5-фторурацил (5-ФУ) – цитостатический препарат, антиметаболит урацила широкого применения. Эффективность 5-ФУ составляет около 50% [26]. Препарат вводят инъекционно внутрикожно или наносят в виде 5% крема. Существует несколько схем приме-

нения данного препарата. Классически используют методику больших доз – 40–50 мг/мл. Однако W. Liu и соавт. [23] и X. Wu и соавт. [27] провели клинические исследования с использованием схемы малых доз (1,4–3,5 мг/мл) при лечении 51 келоидного рубца у 35 пациентов и продемонстрировали хороший результат. Наилучший эффект наблюдали при использовании комбинированной терапии: триамцинолона ацетат (40 мг/мл) и 5-ФУ (50 мг/мл) 1 раз в неделю курсом до 2 мес. Среди немногочисленных побочных эффектов наиболее часто отмечали болезненность в зоне инъекций, гиперпигментацию, реже – появление язвенных дефектов. В связи с этим в Германии данную схему зарегистрировали в руководстве по терапии патологических рубцов, резистентных к другим методикам воздействия [23].

**Имиквимод.** Существует опыт применения имиквимода – иммуномодулятора, применяемого для лечения остроконечных кондилом, базально-клеточного рака, актинического кератоза. Он обладает противовирусной активностью, а также способствует деструкции коллагена и стимулирует экспрессию генов апоптоза [28].

**Контрактубекс.** Широкое применение получил препарат контрактубекс. Основными действующими компонентами геля являются экстракт лука, гепарин, аллантиин. Экстракт лука обладает противовоспалительной активностью и бактериостатическим действием [2]. Однако несколько больших независимых клинических исследований, проведенных в США, продемонстрировали отсутствие терапевтического эффекта данного компонента [29].

**Ферменкол.** В России активно применяется препарат ферменкол, представляющий собой ферментный комплекс, полученный из органов пищеварения камчатского краба. Ферменкол содержит в составе 9 коллагенолитических протеаз и способствует разрушению соединительной ткани [24].

**Дерматикс.** В комплексной терапии коррекции рубцов и их профилактики используют лекарственные средства на основе кремнийорганических соединений. Наиболее часто применяют гель дерматикс, а также различные силиконовые пластыри [24].

**Ингибиторы TGF- $\beta$ .** Существуют единичные исследования по применению ингибиторов факторов роста, в том числе TGF- $\beta$  [30].

#### **Физиотерапевтические методы**

**Криотерапия.** Данную методику в качестве монотерапии применяют редко, наиболее часто ее сочетают с инъекциями ГКС. Как правило, проводят 1–3 цикла замораживания-оттаивания по 10–30 с каждый. Недавно методику модифицировали. Новый аппарат (CryoShape, “Etagar Group Ltd”, Израиль) позволяет вводить жидкий азот непосредственно в ткань рубца. После первой процедуры объем дефекта уменьшается на 50% [31].

**Букки-терапия.** Это ультрамягкие рентгеновские лучи (так называемые пограничные лучи), энергетический диапазон которых составляет 5–15 кэВ. 88% лучей данного вида поглощается поверхностными слоями кожи и только 12% проникает глубже в дерму. Применение Букки-терапии особенно эффективно

для фибробластического типа рубцов, а также для постоперационной профилактики. На начальном этапе исчезают зуд и чувство стянутости, затем происходит уплощение и побледнение рубца. В стандартном режиме разовая доза составляет 10–12 Гр, процедура проводится 1 раз в месяц. Курс лечения от 2 до 10 сеансов. После первого сеанса возможна воспалительная реакция, которая самостоятельно регрессирует в течение 7–10 дней. Вероятность рецидива при иссечении рубца составляет 60–85%. Рекомендовано применять Букки-лучи однократно после удаления. У детей разовая доза составляет от 4 до 10 Гр в зависимости от возраста курсом от 2 до 7 процедур [14].

Букки-лучи впервые были испытаны в 1906 г. До сих пор не утихают споры о безопасности данного вида лечения. Это связано с канцерогенным действием ионизирующего излучения. Парадоксально, но низкие дозы радиации имеют бóльший канцерогенный потенциал, чем высокие. Это связано с тем, что высокие дозы обладают преимущественно цитотоксическим эффектом, тогда как низкие вызывают двухцепочечные разрывы ДНК.

В литературе описаны случаи развития опухолевых заболеваний спустя годы после лечения КР и ГР методом рентгеновского излучения. У 19-летнего юноши через 8 лет после лечения диагностировали карциному щитовидной железы. У 39-летней женщины, проходившей курс терапии келоидных рубцов грудной клетки в возрасте 13 лет, был выявлен низкодифференцированный рак пищевода. Однако большое исследование по лечению рубцов не показало связи с онкологическими заболеваниями в течение 5 лет. Таким образом, вероятно, речь идет о более отдаленных последствиях [32].

*Лазеры.* Одним из самых современных методов коррекции является применение лазеров. Впервые для коррекции ГР и КР был использован импульсный лазер на красителях (ИЛК) с длинной волны 585 нм. Результаты этого исследования опубликованы в 1995 г. в журнале *Lancet*. [33]. В настоящее время в арсенале врача имеется большое количество лазеров, применяемых для коррекции различных рубцовых деформаций. Основным критерием отбора пациентов для процедуры является тип кожи по Фицпатрику. Предпочтение отдается I–III типам, так как применение лазеров высокой интенсивности при IV–VI типах кожи приводит к появлению гипер- и депигментаций [33].

Для лечения ГР и КР наиболее часто применяют ИЛК с длиной волны 585 нм, длительностью импульса 450 мкс, плотностью потока 3–4 Дж/см<sup>2</sup>. Размер лазерного пятна при таких параметрах составляет 10 мм. Плотность потока первоначально выставляется низкая и увеличивается с каждой последующей процедурой. В основе действия ИЛК лежит деструкция капилляров. Возникающая при этом гипоксия приводит к снижению синтеза коллагена и к увеличению синтеза ММП [34].

Схожим механизмом действия обладает неодимовый YAG-лазер с длиной волны 1064 нм. Однако в отличие от ИЛК глубина его проникновения значительно больше. Публикаций по применению неодимового

лазера для лечения ГР и КР мало. J. Cho и соавт. [37] в своем исследовании показали его эффективность в виде уменьшения окраски и толщины рубца.

В немецком руководстве по лечению рубцов [35] предпочтение отдается ИЛК, однако углекислотный (CO<sub>2</sub>) и эрбиевый (Er:YAG) лазеры также рекомендованы к применению при неактивных ГР и КР. CO<sub>2</sub>-лазер имеет длину волны 10 600 нм. Основной мишенью является вода. Длина волны эрбий YAG-лазера составляет 2940 нм. Этот лазер имеет более высокий коэффициент поглощаемости, чем углекислотный лазер, а, следовательно, поглощается тканями в 12–18 раз активнее. Эрбиевый лазер проникает в ткани на 2–8 мкм за 1 Дж/см<sup>2</sup>, еще 10–15 мкм разрушается за счет теплового воздействия. [36]. Основными недостатками Er:YAG-лазера являются кровотечение и более низкая деградация коллагена. Кровотечение вызвано тем, что при низком тепловом воздействии свертываемость крови намного хуже. Использование CO<sub>2</sub> и Er:YAG в 80% случаев приводит к рецидиву (как и при хирургическом иссечении) [36, 37]. Обычно применяют сочетание вышеуказанных лазеров с инъекциями ГКС. Процедуру стандартно проводят 1 раз в 3–4 нед в течение 6 мес, и она дает очень хороший результат [37].

Для лечения нормотрофических, атрофических рубцов, в том числе стрий, используют как аблативные (углекислотный, эрбиевый), так и неаблативные лазеры (неодимовый YAG-лазер с модулируемой добротностью 1064 нм, диодный 1450 нм, неодимовый 1320 нм). Хорошие результаты продемонстрировали диодный лазер с длиной волны 1450 нм, плотностью потока 9–14 Дж/см<sup>2</sup>, курсом 3 процедуры и неодимовый YAG-лазер с длинной волны 1320 нм и плотностью потока 12–17 Дж/см<sup>2</sup> [37].

Настоящим переворотом в дерматокосметологии стало открытие фракционного фототермолиза. При данной методике на 1 см<sup>2</sup> кожи образуется около 2000 микротравматических зон диаметром до 70–100 мкм каждая. Фракционная методика позволяет получить реорганизацию коллагена в короткие сроки за счет здоровых участков кожи [38–40].

Хороший результат для лечения атрофических рубцов наблюдается при сочетанном применении CO<sub>2</sub>-лазера и плазмолифтинга. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы позволяет достичь снижения сроков заживления благодаря наличию в тромбоцитах факторов роста. Эти белки играют важную роль в регуляции и пролиферации мезенхимальных клеток, в том числе фибробластов. Применение CO<sub>2</sub>-лазера и обогащенной тромбоцитами плазмы приводит к быстрой реструктуризации ткани, синтезу коллагена с минимальным сроком заживления.

### Хирургические методы

К этой группе методов часто прибегают при наличии старых рубцов (более 1 года). С этой целью проводят иссечение рубцов, переориентацию рубцов (Z- и W-пластика), имплантацию жировой ткани, аутотрансплантацию кожи. Более подробно данные методики описаны в руководствах по пластической хирургии [11].

Таким образом, в настоящее время разработано большое количество схем лечения рубцовых деформаций. Однако ни одна из них в виде монотерапии не может гарантировать 100% результат. Выбор тактики лечения требует от врача индивидуального подхода к пациенту и комбинирования различных методов терапии рубцов.

### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Penn J.W., Grobelaar A.O., Rolf J.K. The role of TGF- $\beta$  family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int. J. Burn. Trauma.* 2012; 2(1): 18–28.
- Wolfram D., Tzankov A., Pülz P., Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloid – a review of their pathophysiology, risk factors and therapeutic management. *Dermatol. Surg.* 2009; 35(2): 171–81.
- Baum C.L., Arpey C.J. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol. Surg.* 2005; 31 (6): 674–86.
- Lawrence W.T. Physiology of the acute wound. *Clin. Plast. Surg.* 1998; 25(3): 321–40.
- Monaco J.L., Lawrence W.T. Acute wound healing: an overview. *Clin. Plast. Surg.* 2003; 30 (1): 1–12.
- Tuan T.L., Nichter L.S. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol. Med. Today.* 1998; 4(1): 19–24.
- Bayat A., McGrouther D.A., Ferguson M.W. Skin scarring. *Br. Med. J.* 2003; 326(7380): 88–92. <http://vc-mimilabs.s3.amazonaws.com/files/2013-01-24-16/Bayat.pdf>
- Armstrong J.R., Ferguson M.W. Ontogeny of the skin and the transition from scar-free to scarring phenotype during wound healing in the pouch young of a marsupial, *Monodelphis domestica*. *Dev. Biol.* 1995; 169 (1): 242–60.
- Enoch S., Stephens Ph. Scarless healing: oral mucosa as a scientific model. *Science Wounds UK.* 2009; 5(1): 42–8. [http://www.woundsinternational.com/pdf/content\\_163.pdf](http://www.woundsinternational.com/pdf/content_163.pdf)
- Ключарева С.В., Нечаева О.С., Курганская И.Г. Патологические рубцы в практике дерматокосметолога: новые возможности терапии препаратом «Эгаллохит» («Галадерм»). *Вестник эстетической медицины.* 2009; 2: 41–9.
- [Kluchareva S.V., Nechaeva O.S. Pathological scars in dermatological practice – new possibilities. *Vestnik esteticheskoi medicine.* 2009; 2: 41–9]. (in Russian)
- Арднт К.А., ред. *Коррекция рубцов.* Пер. с англ. М.: Практическая Медицина (Рид Элсивер); 2009.
- [Arndt K.A., ed. *Correction of scars.* Transl. from Engl. Moscow: Prakticheskaiya meditsina (Red Elsevier); 2009]. (in Russian)
- Slemp A.E., Kirshner R.E. Keloids and scars: a review of keloid and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. *Curr. Opin. Pediatr.* 2006; 18(4): 396–402.
- English R.S., Shenefelt P.D. Keloids and hypertrophic scars. *Dermatol. Surgery.* 1999; 25(8): 631–8.
- Подляшук Е.Л., Голова В.П. Букки-терапия в дерматокосметологии. *Радиология и практика.* 2009; 4: 26–30.
- [Podlyashuk E.L., Golova V.P. X-ray therapy in dermatocosmetology. *Radiologiya i praktika.* 2009; 4: 26–30]. (in Russian)
- Kischer C.W. Comparative ultrastructure of hypertrophic scars and keloids. *Scan Electron Microsc.* 1984; 3(Pt 1): 423–31.
- Nakaoka H., Miyachi S., Miki Y. Proliferating activity of dermal fibroblasts in keloids and hypertrophic scars. *Acta Dermatol. Venereol.* 1995; 75(2): 102–4.
- Younami S. Role of transforming growth factors in scar contraction: an *in vitro* analysis. *Ann. Plast. Surg.* 1996; 36(5): 495–501.
- Cowin A.J., Holmes T.M., Brosnan P., Ferguson M.W. Expression of TGF- $\beta$  and its receptors in murin fetal and adult dermal wounds. *Eur. J. Dermatol.* 2001; 11(5): 424–31.
- Bock O., Haiyan Y.U., Zitron S., Bayat A., Ferguson W.J. Studies of transforming growth factors beta 1–3 and their receptors I and II in fibroblast of keloids and hypertrophic scars. *Acta Dermatol. Venereol.* 2005; 85(3): 216–20.
- Dallon J.C., Sherratt J.A., Maini P.K. Modeling the effects of transforming growth factors- $\beta$  on extracellular matrix alignment in dermal wound repair. *Wound Repair. Regen.* 2001; 9(4): 278–86.
- Ulrich D., Ulrich F., Piatkowski A., Pallua N. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with different types of scars and keloids. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63(6): 1015–21. doi: 10.1016/j.bjps.2009.04.021.
- Linge C., Richardson J., Vigor C., Clayton E. Hypertrophic scar cells fail to undergo a form of apoptosis specific to contractile collagen – the role of transglutaminase. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 8(2): 128–37.
- Gauglitz G. Management of keloid and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2013; 6: 103–14. doi: 10.2147/CCID.S35252. <http://www.unboundmedicine.com/medline/citation/23637546>.
- Снарская Е.С., Корнева Л.В., Кряжева С.С. Комплексная терапия рубцовых изменений кожи с применением ферментных препаратов. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012; 2: 28–32.
- [Snarskaya E.S., Korneva L.V., Kryazheva S.S. Therapy of scars skin lesions using ferments. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2012; 2: 20–3]. (in Russian)
- Tredget E.E., Shankowsky H.A., Pannu R., Nedelec B., Iwashina T., Ghahary A., et al. Transforming growth factor-beta in thermally injured patients with hypertrophic scars: effects of interferon alpha-2b. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998; 102(5): 1317–28.
- Fitzpatrick R.E. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol. Surg.* 1999; 25(3): 224–32.
- Wu X.L., Liu W., Cao Y.L. Clinical study on keloid treatment with intralesional injection of low concentration 5-fluorouracil. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2009; 22(1): 44–6.
- Berman B., Harisson-Balestra C., Perez O.A., Viera M., Villa A., Zell D., Ramirez C. Treatment of keloid scars post-shave excision with 5% imiquimod cream: a prospective, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J. Drugs Dermatol.* 2009; 8(5): 455–8.
- Zurada J.M., Kriegel D., Davis I.C. Topical treatments of hypertrophic scars. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55 (6):1024–31.
- Washio H., Fukuda N., Matsuda H., Nagase H., Watanabe T., Matsuoto Y., Terui T. Transcriptional inhibition of hypertrophic scars by a gene silencer, pyrrole-imidazole polyamide, targeting the TGF- $\beta$ 1 promoter. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(10): 1987–95. doi: 10.1038/jid.2011.150.
- Har-Shai Y., Amar M., Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 111(6):1841–52.
- Ogawa R., Yoshitatsu S., Yoshida K., Miyashita T. Is radiation therapy for keloids acceptable? The risk of radiation-induced carcinogenesis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009; 124(4): 1196–201. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b5a3ae.
- Alster T.S., Williams C.M. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Lancet.* 1995; 345(8959): 1198–200.
- Kuo Y.R., Wu W.S., Jeng S.F., Wang F.S., Huang H.C., Lin C.Z., Yang K.D. Suppressed TGF-beta1 expression is correlated with up-regulation of matrix metalloproteinase-13 in keloid regression after flashlamp pulsed-dye laser treatment. *Lasers Surg Med.* 2005; 36(1): 38–42.
- Alster T.S., Nanni C.A. Pulsed dye laser treatment of hypertrophic burn scars. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998; 102(6): 2190–5.
- Tanzi E.L., Alster T.S. Laser treatment of scars. *Skin Therapy. Lett.* 2004; 9(1): 4–7.
- Alster T.S., Zaulyanov L. Laser scar revision: a review. *Dermatol. Surg.* 2007; 33(2): 131–40.
- Sobhy N., El-Shafaei A., Kamal N. Study of fractional ablative laser in surgical and traumatic scar. *Our Dermatol. Online.* 2012; 3(3): 188–95. [http://journaldatabase.info/articles/study\\_fractional\\_ablative\\_laser.html](http://journaldatabase.info/articles/study_fractional_ablative_laser.html)
- Eberlein A., Schepler H., Spilker G., Altmeyer P., Hartmann B. Erbium: YAG laser treatment of post-burn scars: potentials and limitations. *Burns.* 2005; 31(1): 15–24.
- Голдберг Дж. Лазеро- и светолечение. Пер. с англ. М.: Рид Элсивер; 2010.
- [Goldberg D.J. Lasers and phototherapy in dermatology. Transl. from Engl Moscow: Elsevier; 2010]. (in Russian)