

УДК 616-003.923-08-089:615.849.19

С.А.Левицька,

Б.М.Боднар,

О.Б.Боднар,

К.І. Яковець

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ КЕЛОЇДНИХ РУБЦІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ключові слова: келоїдні рубці,
лікування.

Резюме. Стаття містить сучасні дані літератури про основні методи консервативного і хірургічного лікування келоїдних рубців, аналіз лікувальних стратегій і принципів терапії. Систематизовано основні методики профілактики утворення келоїдних рубців, визначені переваги і недоліки консервативних, хірургічних методів лікування келоїдних рубців. Проведений аналіз засвідчує ефективність комбінованих схем із використанням хірургічних втручань, дії фізичних факторів і консервативного впливу на процеси проліферації тканин.

Розростання рубцевої сполучної тканини - невід'ємна складова кінцевої фази процесу загоєння рани. Порушення цілісності шкірних покривів будь-якого генезу призводить до розвитку на шкірі рубців і шрамів. Щорічно в 100 мільйонів людей утворюються рубці, у 55 мільйонів - як результат хірургічних втручань, у 25 мільйонів - внаслідок травм [31]. У невеликої частини пацієнтів має місце надлишкове утворення рубцевої тканини із розвитком гіпертрофічного чи келоїдного рубців. І хоча факти утворення надмірних, грубих рубців описані ще дві тисячі років тому [3], лише в другій половині ХХ століття Mancini [18] і Peacock [23] запропонували розподілити їх на дві форми - гіпертрофічні і келоїдні.

Келоїдний рубець (КР) - це надлишковий розвиток щільної фіброзної тканини, що утворюється при загоєнні шкірної рани. Назва "келоїд" має грецьке походження і означає "подібний до клешні краба".

Найчастіше трапляється КР мочки вух [22], що пов'язано із популярністю пірсингу. Формування келоїдних рубців спостерігають у 2,5% осіб, котрим виконувався пірсинг мочки вух [7].

Частота утворення КР не асоціює зі статтю, але певним чином асоціює з рівнем пігментації шкіри: КР ніколи не утворюється у альбіносів, проте найчастіше вражає представників афроамериканської раси і проявляється у них з частотою від 6% до 16% [22].

Основними відмінностями КР від гіпертрофічного є його поширення за межі країв рани і швидкий рецидив після хірургічного видалення. При цьому новостворений рубець за розмірами може навіть перевищувати попередній [26]. КР може

розвиватися навіть за відсутності попереднього порушення цілісності шкірних покривів [20].

Гістологічною основою розвитку КР є надлишок дермального колагену, що представлений переважно дезорганізованими типами I і III, надмірна кількість міофібробластів із надмірною продукцією ними біологічно активних білкових речовин [30]. За таких умов створюється дисбаланс процесів загоєння рани і гальмування регенерації: зберігається висока активність сигналів стимуляції загоєння і недостатня активність факторів, що зупиняють проліферацію [29].

Лікування КР базується на трьох основних принципах: усунення факторів, що призводять на надмірної активації фібробластів в зоні пошкодження; видалення надлишків макромолекулярної складової сполучної тканини; зменшення об'єму патологічної тканини.

Найбільш ґрунтовні аналізи існуючих методів лікування КР проведені в 2002 році Т.А. Mustoe і співавторами [13], а також Р. Durani і А. Bayat в 2008 році [9]. Детальний аналіз існуючих стратегій лікування КР дозволив Mustoe і співавторам опублікувати міжнародні клінічні рекомендації стосовно лікування і запобігання утворення КР [13]. Р. Durani і А. Bayat [9] провели аналіз ефективності різних методів лікування КР, висвітлених у науковій періодиці протягом останніх 25-ти років, визначили рівень доказовості цих публікацій та визнали дефіцит наукових досліджень із високим рівнем доказовості з проблеми КР.

Для профілактики утворення КР у пацієнтів із порушеною цілісністю шкірних покривів будь-якого генезу застосовують ряд методик: носіння спеціальних притискаючих засобів, покриття по-

верхні рани силіконовими накладками, нанесення на рану спеціальних мазей із біологічно-активними речовинами.

Ефективність запобігання утворення КР носінням спеціальних притискаючих засобів усе ще залишається не доведеною [2], хоча метод відомий ще з 70-х років минулого століття і досі залишається найбільш вживаним консервативним методом профілактики через його доступність і відсутність важких побічних ефектів. Так само, як не доведена ефективність методу, досі залишається не з'ясованим механізм його дії. Припускається, що профілактична дія притискання полягає в порушенні кровообігу ділянки, яка зазнає дії тиску, і пригніченні синтезу колагену у відповідь на гіпоксію та ішемію тканин [18]. Для запобігання утворення КР спеціальні притискаючі засоби, що створюють на поверхню рани тиск 15-40 мм рт ст., рекомендують носити щонайменше 23 години на добу протягом 6-ти місяців [18].

Використання спеціальних силіконових накладок успішно зарекомендувало себе в лікуванні гіпертрофічних рубців. Покриття рани силіконовим гелем рекомендують розпочинати через 2 тижні після загоєння рани. Носити силіконову накладку потрібно не менше 12 годин на добу впродовж 2-х місяців [30]. На думку науковців, ефективність такого методу лікування полягає швидше в оклюзії і гідратації поверхні рани, аніж в дії самого силікону [25].

Для запобігання утворення КР використовують мазі, що містять біологічноактивні сполуки, котрі впливають на процеси проліферації, активність фібробластів, синтез колагену.

Зокрема, дослідження останніх років доводять ефективність місцевого використання флавоноїдів (Контрактубекс) у лікуванні як гіпертрофічних, так і КР [27].

V.Berman, J.Kaufman [4] з метою профілактики утворення КР запропонували наносити на післяопераційну поверхню мазь, що містить імквімод. Останній є топічним імуномодулятором, що стимулює продукцію інтерферону, активує процеси руйнування колагену і впливає на експресію апоптоз-асоційованих генів [4]. Однак проспективне подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, проведене через 7 років цією ж групою авторів, не засвідчило жодних переваг застосування такої мазі [34].

Накопичення в науковій літературі даних щодо антипроліферативної активності білків родини трансформуючого фактору росту бета (TGF- β) зумовило використання TGF- β в профілактиці утворення КР. [24]. У трьох подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях інтрадер-

мальне введення авотерміну (рекомбінантний, активний людський TGF- β 3) перед операцією і через 24 години після операції показало гарний ефект [24].

У 2009 році компанія Renovo опублікувала результати подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, рандомізованого дослідження 195-ти пацієнтів щодо ефективності маннозо-6-фосфату (Juvidex®, 300 ммоль/л і 600 ммоль/л) як інгібітора TGF- β 1 і - β 2 у покращанні загоєння і приживлення шкірних трансплантатів. Проведені дослідження довели покращання процесів загоєння рани при місцевій аплікації рани 300 ммоль/л Juvidex [16].

У лікуванні КР одне з провідних місць займає терапія кортикостероїдами. Цей метод лікування прекрасно себе зарекомендував ще з 60-х років ХХ століття [14]. Лікування кортикостероїдами досі залишається першою лінією терапії свіжих КР [13]. Ефект від ін'єкцій кортикостероїдів менш виражений при лікуванні старих КР, у таких клінічних випадках можна очікувати пом'якшення КР [2].

При монотерапії ін'єкціями триамцинолона (10-40 мг/мл) ефективність лікування коливається від 50% до 100%, частота розвитку рецидивів - від 9% до 50%, курс лікування триває до 6-ти місяців [26].

Відносно молодією є методика місцевого інтрадермального введення кортикостероїдів. Як монотерапія, цей метод застосовується рідко, найбільш вживаною є комбінація стероїдотерапії, хірургічного лікування і кріовпливу на ділянку рубця [20].

Reuben F De Sousa доповів про високу ефективність лікувальної тактики, що містила хірургічне видалення колоїду, обколювання поверхні вушної раковини (1 мл розчину на кожен квадратний сантиметр поверхні) ацетонідом триамцинолону (10 мг/мл), розведеного 2% лігнокаїном 1:1; накладанням асептичної давячої пов'язки на 48 годин. На 21-й день після операції пацієнту вводилася друга доза стероїду. Спеціальну силіконову пластинку пацієнт одягав на ніч на 12 годин і використовував її 3 місяці поспіль [8].

Механізм дії кортикостероїдів у лікуванні КР пов'язують, у першу чергу, з їх надзвичайно потужною протизапальною дією, і лише вторинною дією стосовно пригнічення синтезу колагену і глікозаминогліканів, гальмування росту фібробластів і зростання дегенерації фібробластів і колагену [25].

Кріотерапія - давно відомий метод лікування КР, який може використовуватися як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими різновидами

лікування, особливо ін'єкціями стероїдів [6]. Успішне використання кріолікування як монотерапії в 7-ми випадках засвідчують Fikrle T. і Pizinger K. [11].

Ефективність лікування КР кріовпливом коливається від 32% до 74%, причому краще лікуванню піддаються гіпертрофічні рубці, ніж КР. Побічними ефектами кріотерапії слід вважати зміни пігментації зони впливу, атрофію шкіри, біль [35].

Механізм дії низьких температур на КР полягає в порушенні васкуляризації тканини КР із подальшим розвитком некрозу [35].

Хірургічне висічення КР було й залишається найбільш розповсюдженим методом лікування [30]. Визначення типу рубця (гіпертрофічний чи колоїдний) надзвичайно важливе при виборі як часу проведення втручання, так і доцільності комбінації хірургічного лікування з іншими. Так, лікування гіпертрофічного рубця слід проводити із врахуванням того факту, що протягом року після загоєння рани може відбутися самовільне зменшення або пом'якшення рубця [25], чого ніколи не спостерігається при КР. Хірургічне лікування гіпертрофічних рубців зазвичай досить ефективне і не дає рецидивів [17]. Натомість тільки хірургічне висічення КР мало ефективне, рецидиви виникають в 45-100% випадків [16].

Про гарний терапевтичний ефект в лікуванні КР при поєднанні хірургічного висічення рубця та дії радіотерапії повідомляють В. Guix і співавтори [33]. Відносно новим методом лікування КР є опромінення лазерними променями. Перші повідомлення про ефективність цього методу в лікуванні КР припадають на середину 80-х років ХХ століття. При цьому ефект терапії опромінення полягає в гальмуванні неангіогенезу і проліферації фібробластів [32].

Перспективним методом лікування КР є ін'єкції інтерферонів з розрахунку на властивості останніх пригнічувати синтез колагену I і III типів [15]. Окрім того, інтерферон-альфа-2b має антипроліферативні властивості завдяки природному антагонізму з гістаміном [5].

Також перспективним методом лікування КР є місцеве використання препаратів із протипухлинною активністю, таких як блеоміцин і 5-флуороцил. Гальмівна дія блеоміцину на синтез колагену добре відома в онкології, водночас дія препарату на зменшення шрамів вивчена тільки в середині 90-х років ХХ століття [10]. Курс лікування складає від 3-х до 5-ти ін'єкцій і призводить до регресу КР у 70% пацієнтів [28].

В 1999 році Fitzpatrick [12] був першим, хто на основі 9-літнього досвіду спостереження за 1000

пацієнтами доповів про ефект 5-флуороцилу в зменшенні КР. Антиметаболіт, що широко використовується в хімотерапії злоякісних пухлин, 5-флуороцил підвищує апоптоз фібробластів [1]. Подальші дослідження засвідчили перспективність цього методу. Так, проспективне рандомізоване клінічне дослідження 28-и пацієнтів з КР засвідчило ефективність місцевого призначення ін'єкцій 5-флуороцилу (50мг/мл) один раз на тиждень протягом 3-х місяців [21].

До кінця не з'ясованими є питання безпечності лікування КР препаратами з протипухлинною дією. Токсичність хімотерапії добре вивчена при системному використанні препаратів, але побічні ефекти не вивчені при місцевій терапії.

Висновки

Проведений аналіз сучасних методів лікування келоїдних рубців засвідчує ефективність комбінованих схем із використанням хірургічних втручань, дії фізичних факторів і консервативного впливу на процеси проліферації тканин.

Перспективи подальших досліджень

Майбутнє в лікуванні келоїдних рубців лежить в досконалому вивченні патофізіологічних закономірностей розвитку рубцевої тканини і можливостей впливу на процеси проліферації.

Література. 1. Apikian M. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars / M. Apikian, G. Goodman // *Australas J Dermatol.* - 2004. - Vol.45. - P.140-143. 2. 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. 3. Berman B. Keloids / B. Berman, H.C. Bielely // *J Am Acad Dermatol.* - 1995. - Vol.33. - P.117-123. 4. 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.S209-S211. 5. 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. 6. Boutli-Kasapidou F. Hypertrophic and keloidal scars: an approach to polytherapy / F. Boutli-Kasapidou, A. Tsakiri, E. Anagnostou, O. Mourellou // *Int J Dermatol.* - 2005. - Vol.44. - P.324-327. 7. Cutaneous lesions of the external ear / M. Sand, D. Sand, D. Brors [et al.] // *Head Face Med.* - 2008. - Vol.8, №4. - P.2. 8. De Sousa R.F. Efficacy of Triple Therapy in Auricular Keloids / R. F. De Sousa, B. Chakravarty, A. Sharma [et al.] // *J Cutan Aesthet Surg.* - 2014. - Vol. 7(2). - P.98-102. 9. Durani P. Levels of evidence for the treatment of keloid disease / P. Durani, A. Bayat // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* - 2008. - Vol.61. - P.4-17. 10. Espana A. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures / A. Espana, T. Solano, E. Quintanilla // *Dermatol Surg.* - 2001. - Vol.27. - P.23-27. 11. Fikrle T. Cryosurgery in the treatment of earlobe keloids: report of seven cases / T. Fikrle, K. Pizinger // *Dermatol Surg.* - 2005. - Vol.31(12). - P.1728-1731. 12. Fitzpatrick R.E. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU / R.E. Fitzpatrick // *Dermatol Surg.* - 1999. - Vol.25. - P.224-232. 13. International clinical recommendations on scar management / T.A. Mustoe, R.D. Cooter, M.H. Gold [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* - 2002. - Vol.110. - P.560-571. 14. Jalali M. Current use of steroids in management of abnormal raised skin scars / M. Jalali, A. Bayat // *Surgon.* - 2007. - Vol.5.

- P.175-180. 15. 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. 16. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies / G.G. Gauglitz, H.C. Korting, T. Pavicic [et al.] // *Mol Med.* - 2011. - Vol. 17(1-2). - P.113-125. 17. 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. 18. 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. - P.10-15. 19. Mancini R.E. Histogenesis of experimentally produced keloids / R.E. Mancini, J.V. Quaipe // *J Invest Dermatol.* - 1962. - Vol.38. - P.143-181. 20. Murray J.C. Keloids and hypertrophic scars / J.C. Murray // *Clin Dermatol.* - 1994. - Vol.12. - P.27-37. 21. Nanda S. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids / S. Nanda, B.S. Reddy // *Dermatol Surg.* - 2004. - Vol.30. - P.54-57. 22. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review / F.B. Niessen, P.H. Spauwen, J. Schalkwijk, M. Kon // *Plast Reconstr Surg.* - 1999. - Vol.104. - P.1435-1458. 23. Peacock E.E. Biologic basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars / E.E. Peacock Jr, J.W. Madden, W.C. Trier // *South Med J.* - 1970. - Vol.63. - P.755-760. 24. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies / M.W. Ferguson, J. Duncan, J. Bond [et al.] // *Lancet.* - 2009. - Vol.373. - P.1264-1274. 25. Reish R.G. Scar treatments: preclinical and clinical studies / R.G. Reish, E. Eriksson // *J Am Coll Surg.* - 2008. - Vol.206. - P.719-730. 26. Robles D.T. Abnormal wound healing: keloids / D.T. Robles, D. Berg // *Clin Dermatol.* - 2007. - Vol.25. - P.26-32. 27. 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, N. Hunzelmann, R. Van Leendert [et al.] // *In Vivo.* - 2006. - Vol.20. - P.277-283. 28. Saray Y. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study / Y. Saray, A.T. Gulec // *Int J Dermatol.* - 2005. - Vol.44. - P.777-784. 29. Sephel G.C. Repair, regeneration, and fibrosis / G.C. Sephel, S.C. Woodward // In: Rubin E, editor. *Rubin's Pathology.* Lippincott, Williams & Wilkins; Baltimore: 2001. - P. 84-117. 30. Slemp A.E. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management / A.E. Slemp, R.E. Kirschner // *Curr Opin Pediatr.* - 2006. - Vol.18. - P.396-402. 31. Sund B. New Developments in Wound Care / B. Sund // PJB Publications; London: 2000. - 255 p. 32. Tanzi E.L. Laser treatment of scars / E.L. Tanzi, T.S. Alster // *Skin Therapy Lett.* - 2004. - Vol.9. - P.4-7. 33. Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy: a seven-year study / B. Guix, I. Henriquez, A. Andres [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2001. - Vol.50. - P.167-172. 34. Treatment of keloid scars post-shave

excision with imiquimod 5% cream: A prospective, double-blind, placebo-controlled pilot study / B. Berman, C. Harrison-Balestra, O.A. Perez [et al.] // *J Drugs Dermatol.* - 2009. - Vol.8. - P.455-458. 35. Outcomes of cryosurgery in keloids and hypertrophic scars: a prospective consecutive trial of case series / C.C. Zouboulis, U. Blume, P. Buttner, C.E. Orfanos // *Arch Dermatol.* - 1993. - Vol.129. - P.1146-1151.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ КЕЛЛОИДНЫХ РУБЦОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.А.Левицкая, Б.Н.Боднар, О.Б.Боднар, К.И.Яковец

Резюме. Статья содержит современные представления относительно основных методов консервативного и хирургического лечения келоидных рубцов, анализ лечебных стратегий и принципов терапии. Систематизировано основные методики профилактики образования келоидных рубцов, определены преимущества и недостатки консервативных, хирургических методов лечения келоидных рубцов.

Проведенный анализ свидетельствует об эффективности комбинированных схем с использованием хирургических вмешательств, действия физических факторов и консервативного влияния на процессы пролиферации тканей.

Ключевые слова: келоидные рубцы, лечение.

THE MODERN ASPECTS OF TREATMENT OF KELOID SCARS (REVIEW OF LITERATURE)

S.A. Levytska, B.M. Bodnar, O.B. Bodnar, K.I. Yakovets

Abstract. The article contains the modern views on the basic methods of conservative and surgical treatment of keloid scars, the analysis of therapeutic strategies and principles of therapy. The systematization of the basic techniques of preventing the formation of keloids, identification of the advantages and disadvantages of conservative surgical treatment of keloid scars has been done.

The analysis demonstrates the effectiveness of combination of surgical procedures, physical factors and conservative influence on the proliferation of tissues.

Key words: keloid scars, treatment.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol. - 2016. - Vol.15, №1 (55). - P.194-197.

Надійшла до редакції 18.02.2016

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© С.А.Левицкая, Б.М.Боднар, О.Б.Боднар, К.И.Яковець, 2016