

Келоидные рубцы. Современные аспекты диагностики и лечения

А.В. Таганов^{✉1}, А.В. Брагина²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ООО «Инсайд Бьюти», Москва, Россия

Аннотация

К рубцовым гипертрофиям кожи относятся келоидные и гипертрофические рубцы. Предполагается, что образование келоидных рубцов происходит в результате дисбаланса между повышенным синтезом коллагена и внеклеточного матрикса и снижением деградации этих продуктов. Современные знания патофизиологии келоидов побуждают клиницистов исследовать новые методы диагностики и лечения келоидов, а также профилактики.

Ключевые слова: келоидные рубцы, гипертрофические рубцы, лечение рубцов, диагностика

Для цитирования: Таганов А.В., Брагина А.В. Келоидные рубцы. Современные аспекты диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 637–652. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201112

REVIEW

Keloid scars. Modern aspects of diagnosis and treatment

Aleksei V. Taganov^{✉1}, Anastasiia V. Bragina²

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²LLC "Inside Beauty", Moscow, Russia

Abstract

Cicatricial skin hypertrophy includes keloids and hypertrophic scars. Keloid scarring is thought to result from an imbalance between increased synthesis of collagen and extracellular matrix and decreased degradation of these products. Current knowledge of keloid pathophysiology prompts clinicians to investigate new methods for the diagnosis and treatment of keloids, as well as their prevention.

Key words: keloid scars, hypertrophic scars, scar treatment, diagnosis

For citation: Taganov AV, Bragina AV. Keloid scars. Modern aspects of diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 637–652. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201112

Исторические аспекты

Первые упоминания о келоидах как о больших и растущих опухолях в области грудной клетки найдены в папирусе Эдвина Смита (3000–2500 лет до н.э.), где на 22 страницах описано 48 видов травм, среди которых есть описание, по современным представлениям, келоидного рубца (КР) [1].

Сохранилось упоминание о культурном наследии племени йоруба (Нигерия), датированное X в. до н.э., которое представлено ритуальным нанесением повреждений на лицо и другие участки тела, после которых образовывались грубые рубцы. В некоторых африканских племенах аналогичная вековая традиция сохранилась до сих пор [2].

Достаточно подробное описание спонтанно развивающихся рубцовых опухолей в медицинской литературе дано в 1790 г., когда Noël (Hubert) Retz впервые описал "dartre de graisse" в книге «Трактат о кожных заболеваниях и некоторые мысли по этому поводу» [3].

Впервые термины «келоид» и «келоидный рубец» предложил французский дерматолог Алибер (1768–1837). Термин «келоид» был выбран им на основе греческого слова "chele" (клешня краба) и суффикса -oid (подобный). Некоторые европейские клиницисты до сих пор используют термин «келоид Алибера» или другое альтернативное название келоида – «первая болезнь Алибера» (Alibert disease I), от-

давая дань памяти великому французскому дерматологу. Алибер впервые дифференцировал келоиды на истинные (келоиды genuina), образующиеся спонтанно, и ложные (келоиды spuria), возникающие в результате травмы, ожога и язв [4].

Джонатан Хатчинсон (1864 г.) считал, что келоид по своей сути является заболеванием ткани рубца и, вероятно, не может возникнуть на здоровой коже [5].

Мориц Капоши дифференцировал келоиды по патогистологическим признакам и в 1876 г. в своей классификации выделил гипертрофические рубцы (ГР) и рубцовые келоиды.

Пауль Унна (1896 г.) подразделял келоиды на временные и постоянные, считая, что ГР является одной из форм келоида (временный келоид), развивающейся на основе грануляционной ткани и исчезающей вместе с ней. Для постоянных келоидов в отличие от временных, по его мнению, значимым диагностическим критерием является тенденция к росту и рецидивам [6].

I. Thorn уже в 1895 г. отмечал склонность келоидов в отличие от ГР к периферическому росту [7]. Впоследствии этот признак стал одним из основных клинических дифференциально-диагностических критериев, отличающих келоиды от ГР [8].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Таганов Алексей Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии фак-та непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: matis87177@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5056-374X

Брагина Анастасия Викторовна – канд. мед. наук, член Европейской академии дерматологии и венерологии, чл.-кор. РАЕН, врач-дерматовенеролог, врач-косметолог ООО «Инсайд Бьюти». ORCID: 0000-0003-2764-049X

✉ **Aleksei V. Taganov** – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: matis87177@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5056-374X

Anastasiia V. Bragina – Cand. Sci. (Med.), dermatovenerologist, LLC "Inside Beauty", Member of the European Academy of Dermatology and Venereology, Corr. Memb. RANS. ORCID: 0000-0003-2764-049X

В начале XX в. споры велись исключительно о различиях между КР и ГР в контексте диагностических критериев, значимость которых определяла стратегию и тактику лечения [9].

Эпидемиологические аспекты

По данным зарубежных авторов, рубцовые гипертрофии (КР и ГР) встречаются в популяции у 4,5–16% [10]. В частности, частота встречаемости КР среди взрослого населения Заира (Африка) составляет 16%, а в Англии – 0,09% [11]. В нашей стране нет статистики по частоте встречаемости данной патологии, так как пациенты с КР и ГР обращаются за помощью к специалистам разных специальностей: хирургам, онкологам, дерматологам, косметологам [12]. В развитых странах отмечают появление рубцов после плановых и посттравматических операций ежегодно около 100 млн человек, 15% которых имеют рубцы неэстетичного вида [13]. По данным опроса, проведенного среди пациентов, 91% из них после обычной хирургической операции хотели бы улучшить состояние рубцов [14].

Рубцовые гипертрофии приносят бремя страдания, особенно детям. Отмечаются отдаленные последствия наличия рубцов в физической, эстетической, психологической и социальной сферах, что значительно снижает общее качество жизни [15].

К субъективным нарушениям относятся зуд, жжение, чувство распирания, нарушение чувствительности и болезненность [15]. Нарушения разных видов кожной чувствительности в зоне поражения выявлены у больных как с ГР, так и с КР. Однако выявленные нарушения чувствительности в зоне ГР встречались значительно реже, чем в зоне келоидов. При анализе результатов проведенного исследования в первую очередь обращает на себя внимание резкое повышение глубокой кожной чувствительности у пациентов с келоидами [16].

У трансгендерных пациентов, прошедших гендерно-аффирмативное хирургическое вмешательство, имеется сопоставимый с общепопуляционным риск формирования КР и ГР. Риск развития КР выше при наличии более темного цвета кожи, анамнестических указаний на формирование келоидов у самого пациента или его родственников, после операций на груди и грудной клетке (участок повышенного давления). При отсутствии лечения келоиды после мастэктомии и реконструктивных операций на грудной клетке у FtM*-пациентов вызывают серьезные эмоциональные расстройства [17].

Этиологические аспекты

К экзогенным факторам можно отнести: глубину и площадь поражения, инфицирование, неправильное направление разрезов, чрезмерное натяжение тканей [18]. КР и ГР могут возникать на фоне хронических очагов воспаления, при заживлении глубоких химических и термических ожогов, акне [19], после вакцинации [20], косметических процедур [21], татуировок [22], пирсинга [23], хирургического вмешательства [18].

Клинические различия между келоидами и ГР, по мнению современных исследователей, – это в первую очередь некоторые различия в интенсивности, частоте и продолжительности воспаления в дерме. Исследователи считают, что контролировать системные и генетические факторы риска келоидов и ГР труднее, чем выявлять данные отклонения [24].

Эндогенные факторы

Общими факторами являются наследственная предрасположенность и гормональный дисбаланс, локальными

(местными) – особенности пораженной области (келоидоопасные зоны), тканевая гипоксия, нарушение функции соединительной ткани и межклеточных взаимодействий. По сравнению со здоровой кожей в КР наблюдается повышенное соотношение коллагена I/III типов, сниженная экспрессия фибриллина-1 и декорина, повышенная экспрессия фибронектина и эластина [25].

Генетическая предрасположенность и семейный анамнез не только имеют значение в отношении частоты распространения, но и влияют на выбор метода лечения и прогнозирования результатов. По данным исследователей, семейный анамнез имели 19,3% пациентов из Сирии [26], 50% афро-карибских пациентов [27] и 36,4% – нигерийских [28]. Отмечена высокая частота встречаемости келоидов у однояйцевых близнецов [29]. Высокая предрасположенность наблюдается у негроидной расы, латиноамериканцев и азиатов [27].

Отмечена повышенная частота образования келоидов у пациентов с генетическими синдромами, такими как синдромы Тернера, Опица–Каведжиа, Рубинштейна–Тейби и Элерса–Данлоса [30].

Наследование склонности к келоидообразованию включает аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью типы и варибельную экспрессию; наиболее ярко она выражена в азиатской и афроамериканской популяции [31]. Установлены не все гены, ответственные за келоидообразование. [32]. Вместе с тем семейные случаи предрасположенности к ГР не зарегистрированы [33].

Исследование популяции в Японии показало, что 4 локуса SNP (Single Nucleotide Polymorphism) в трех хромосомных регионах (1q41, 3q22.3-23 и 15q21.3) имеют взаимосвязь и значительную ассоциацию с келоидами [34]. Установлено, что носители HLA-DQA1*0104, DQB1*0501 и DQB1*0503 имеют повышенный риск развития КР [35].

Некоторые исследователи обращают внимание на схожесть в течении и расположении келоидов в контексте изучения семейного анамнеза. Например, у 76% пациентов с семейным анамнезом имеются келоиды, расположенные в тех же анатомических областях, что и у родственников, а у 66% из них келоиды вызваны той же причиной [26]. Также отмечено, что КР образуются на нескольких анатомических областях, а не на одной [27].

Многие авторы наблюдали келоиды у членов одной и той же семьи. J. Lane и соавт. (2005 г.) при обследовании 32 пациентов с келоидами на мочках ушей в результате пирсинга выявили положительный семейный анамнез в 56% случаев, при этом в 33% случаев наследственность отмечалась по материнской линии [36].

A. Bayat и соавт. (2005 г.) при изучении 211 случаев образования келоидов более чем у 50% (111) пациентов наблюдали положительный семейный анамнез [37].

Данные по поводу локализации возможных генов предрасположенности к формированию келоидов различны, исследования по выделению мутантных генов продолжаются. Так, американские ученые при анализе двух этнически различных семей выявили сцепление с локусами на хромосомах 2q23 и 7p11. Однако позже при обследовании 32 членов большой китайской семьи, представленной членами пяти поколений, сцепление с данными локусами подтвердить не удалось. I. Cohen и соавт. (1979 г.) выявили ассоциацию КР с типом крови A и антигенами тканевой совместимости системы HLA – B14, B21, BW35, DR5, DQW3 [38].

Гормональная стимуляция является важным предрасполагающим фактором к образованию келоида: более 1/3 всех случаев развития келоидов регистрируется в период высокой гормональной активности организма. J. Garb и J. Stone (1942 г.) указывали, что келоиды развиваются пре-

*FTM – «от женского к мужскому». Используется для трансгендерных мужчин, которые родились женщинами и идентифицируют себя как мужчины.

имущественно в возрасте 10–20 лет, а их формирование связано с периодом полового созревания [39]. Помимо активного роста отмечается спонтанный регресс КР в период менопаузы, что может свидетельствовать о том, что на образование келоидов влияет нарушение гормональной регуляции [40].

Высокая частота встречаемости келоидов у людей со смуглой кожей позволила некоторым авторам предположить, что на образование келоидов влияет меланоцитостимулирующий гормон [41].

Гиперпродукция тиреоидного гормона и гормонов роста также может способствовать образованию КР, так как они часто встречаются у людей с гипертиреозом и акромегалией [42].

Клинические особенности келоидных рубцов

КР встречаются с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин во всех возрастных группах, хотя наиболее часто – у пациентов в возрасте от 10 до 30 лет. Многочисленные исследования не доказали каких-либо различий в среднем возрасте пациентов с КР среди мужчин и женщин. По данным европейских коллег, он составил 26 лет. По мнению некоторых авторов, частота образования келоидов у молодых женщин выше, чем у молодых мужчин, возможно, вследствие большей частоты пирсинга ушей среди женщин.

Келоиды представляют собой эпителизированные одиночные или множественные образования плотной консистенции. Для клинической картины «молодых» келоидов характерны розовые, красные, ярко-красные и темно-красные рубцы округлой или овальной формы, возвышающиеся над уровнем здоровой кожи и чаще выходящие за пределы первоначального повреждения, плотные на ощупь, с блестящей, гладкой, иногда бугристой поверхностью.

КР имеют четкие границы с окружающей кожей или врастают в окружающую ткань в виде многочисленных «ножек», напоминающих клешни рака.

«Старые» рубцы со сроком существования более 5 лет по сравнению с «молодыми» тоньше, менее упруги, с неровной, слегка морщинистой поверхностью.

В более поздний период КР становятся еще менее упруги, иногда с побледнением и атрофией в центральной части рубца, но с признаками его дальнейшего роста по периферии. Цвет рубца может приобретать цианотичный оттенок с участками пигментации и единичными телеангиэктазиями. Келоиды часто сопровождаются мучительным зудом и чувством жжения, спонтанными болезвыми ощущениями ноющего характера.

Анализ литературных данных о степени риска возникновения келоидов на различных участках кожного покрова и личный опыт авторов позволили выделить на теле человека зоны с очень высоким, высоким, средним и низким риском образования келоидов. К зонам очень высокого риска относятся рукоятка грудины, верхняя треть спины и уши, к зонам высокого риска – грудная клетка (кроме рукоятки грудины), верхние и нижние конечности, спина (кроме верхней трети) и шея, к зонам среднего риска – лицо, волосистая часть головы и паховая область, к зонам низкого риска – живот, ягодицы, ладони и подошвы.

КР, особенно посттравматические, могут иметь любую локализацию, но наиболее часто они образуются в области ушей и над костными выступами, подвергающимися регулярному давлению и трению, такими как грудь, нижняя челюсть, область плеч и предплечий. Эти зоны характеризуются сильным натяжением при заживлении ран. В развитии постоперационных келоидов имеет значение пересечение операционной раной линий Лангера [43].

По мнению ряда авторов, значительно реже келоиды развиваются в области брюшной полости, нижней части спины, на нижних конечностях, центральной части лица и половых органах [44]. К областям, в которых редко развиваются ке-

лоиды, относится нижняя часть спины, брюшная полость, нижние конечности, центральная часть лица и половые органы, и практически не встречаются они на веках, ладонях и подошвах, а также на участках кожного покрова, где натяжение кожи часто меняется, например в крупных складках.

Возможно, в развитии келоидов имеют значение региональные особенности кровоснабжения кожи и местные нарушения кровообращения при травме. Известно, что ангиоархитектоника и количественное представительство элементов сосудистого русла кожи переменчивы в различных областях тела, а развитие келоидов происходит в условиях пониженного сосудистого обеспечения. Гипоксия играет одну из главных ролей в их формировании [45], на это указывает частичная или полная окклюзия большей части микрососудов, которую связывают с избыточным количеством эндотелиальных клеток, пропотеванием и отложением продуктов крови в рану или зону повреждения [46].

Дифференциальная диагностика келоидных рубцов

При диагностике КР непосредственный дифференциальный диагноз с ГР проводят по клиническим и морфологическим критериям [47]. Из других патологических образований кожи, с которыми приходится проводить дифференциальный диагноз келоидов, можно назвать выбухающую дерматофибросаркому, дерматофибром, десмоидную фиброму, саркомидоз, возникший в рубце, и гранулему инородных тел [48].

КР и ГР представляют собой фибропластические образования и формируются как спонтанно, так и в результате повреждений кожи. Существует мнение, что ГР и КР – это различные стадии одного и того же процесса [49]. Тем не менее они отличаются по динамике процесса, морфологии и эффективности терапии. Постоянный рост незрелой соединительной ткани келоида определяет его малую чувствительность к большинству методов лечения, которые оказываются эффективными при терапии ГР, сформированных зрелой соединительной тканью [50].

КР и ГР представляют собой соединительнотканное образование, возвышающиеся над поверхностью кожи, возникшие на месте травматического нарушения ее целостности, хирургической манипуляции или без видимой причины (спонтанные келоиды). В основе клинических проявлений патологических рубцов лежит локальное избыточное отложение коллагена с изменением гомеостаза дермы и видоизменением ее структуры в зоне поражения [51].

Клиническая дифференциальная диагностика данных состояний может представлять затруднения, так как внешне рубцы могут быть очень схожи. Тем не менее на сегодняшний день показано, что различий между КР и ГР значительно больше, чем сходства.

Эти различия подтверждены с помощью современных методов исследования на основании изучения культур тканей рентгеноструктурным анализом, оптической когерентной томографией, исследования гистоферментативной активности, изучения структуры аминокислот, а также установления присутствия HLA-антигенов и антиядерных антител [12]. Одним из главных клинических диагностических критериев келоидов является инвазивный рост рубцов за пределы первоначального повреждения, захватывающий участки рядом расположенной нормальной кожи, тогда как для ГР нехарактерен инвазивный рост, они растут в пределах первоначального повреждения.

Некоторые авторы даже считают, что КР по определению являются гипертрофическими, и только с началом инвазивного роста их можно с уверенностью расценивать как келоиды [33]. Это утверждение имеет право на существование только при проведении клинической дифференциальной диагностики, так как при заживлении раны по келоидному типу типичные элементы келоида появляются в рубцовой

Рис. 1. Схема динамики развития рубцов [53].

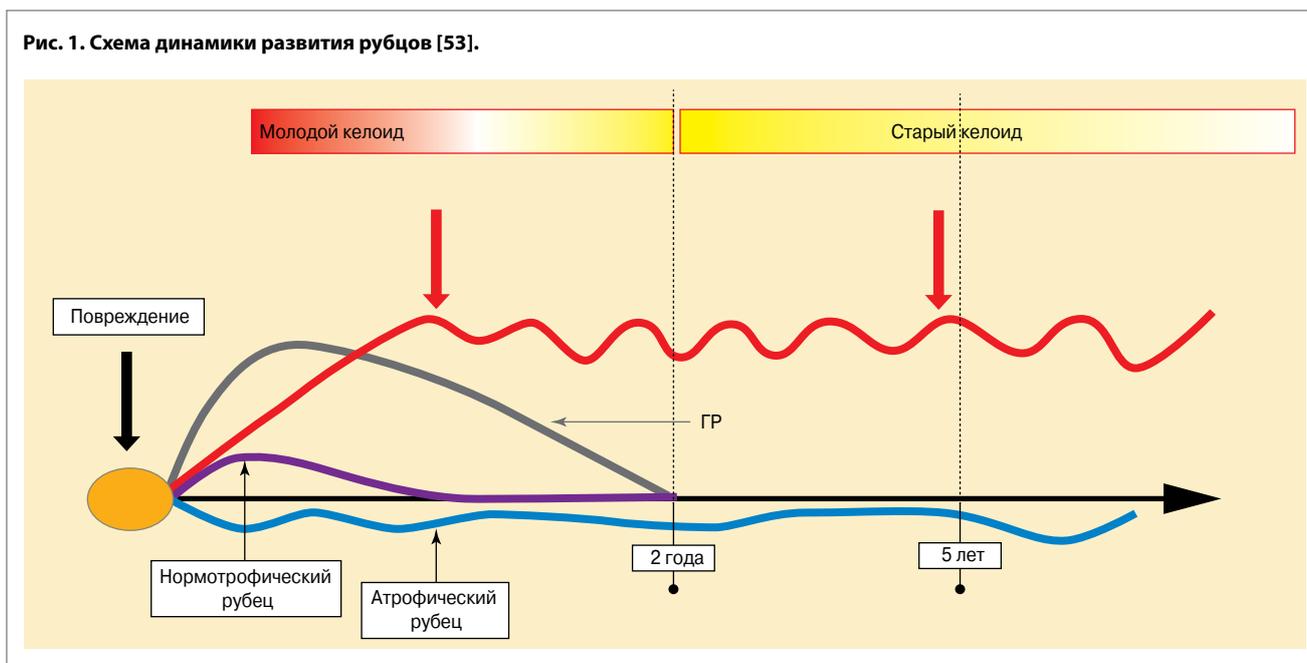


Таблица 1. Типы рубцов и их характеристика по классификации [56]

Тип рубца	Характеристика рубца
Зрелый рубец	Плотный плоский светлый
Незрелый рубец	Ярко-красного цвета, иногда болезненный или зудящий, слегка приподнимающийся над поверхностью кожи в процессе созревания. Многие незрелые рубцы со временем станут плоскими и приобретут окраску, близкую к цвету окружающей кожи, хотя могут быть несколько светлее или темнее
Линейный гипертрофический рубец (образовавшийся после травмы или операционного разреза)	Красный, приподнимающийся над поверхностью кожи, иногда зудящий, не выходит за исходные границы операционного разреза. Обычно такие рубцы развиваются через несколько недель после операции, могут быстро увеличиваться в размерах в течение 3–5 мес, а потом, после статической фазы, начинают регрессировать. В стадии созревания приобретают вид приподнятого над поверхностью кожи жгута различной ширины. Процесс созревания может занимать до 2 лет
Распространенный ГР (образовавшийся после ожога)	Распространенный, приподнимающийся над поверхностью кожи, иногда зудящий рубец красного цвета, не выходящий за границы площади ожога
Небольшой келоид	Возвышающийся над поверхностью кожи зудящий рубец, распространяющийся на здоровые окружающие ткани. Развивается обычно в течение года после травмы и сам по себе не подвергается обратному развитию. После хирургического иссечения часто рецидивирует. Возможно, имеется генетическая предрасположенность к развитию келоидов. Типичная локализация – ушные раковины
Большой келоид	Крупный рубец, возвышающийся более чем на 0,5 см над поверхностью кожи, иногда болезненный или зудящий, распространяющийся на здоровую ткань. Часто образуется после небольших травм, может расти годами

ткани с 26-го дня, именно с этого момента и можно выявить первые морфологические различия в строении формирующихся рубцов [52]. ГР обычно развиваются в первые 4 нед после образования раны, увеличиваются в размерах в течение нескольких месяцев и затем через 1,5–2 года постепенно регрессируют, уменьшаясь в объеме и высоте по отношению к окружающей нормальной коже (рис. 1). Появление КР может наблюдаться значительно позже по времени, первоначально они могут не выходить за пределы уже сформированного рубца, а затем перейти в фазу прогрессирующего роста. Известны факты развития келоидов спустя год после травмы.

Для дифференциальной диагностики представляет интерес сравнение различных видов кожной чувствительности в зоне ГР и КР: резкое повышение глубокой кожной чувствительности (при надавливании на рубец отмечается резкая болезненность) на фоне снижения других видов чувствительности. Этот симптом является патогномоничным для келоидов.

Субъективные ощущения в виде боли, жжения, парестезий и зуда могут наблюдаться у пациентов как с КР, так и ГР, при этом у первых они чаще всего носят более интенсивный характер.

Келоиды можно отличить от ГР также по биохимическим маркерам: концентрация аланинтрансаминазы и аденозинтрифосфата выше в келоидах, чем в нормальной рубцовой ткани или в ГР [54].

Клиническая картина КР и ГР нередко сходна, хотя характер рубцового процесса различен [55]. Несмотря на имеющиеся клинические различия, не всегда удается поставить правильный диагноз без морфологического исследования. Анализ морфологической картины КР и ГР позволяет выявить явные отличия их структуры и, следовательно, патогенеза. Критериями их дифференциальной диагностики могут служить представительство клеток фибробластического дифферона, организация волокнистого каркаса, состояние капиллярного русла. Отличительным признаком келоидов является наличие очагов юной соединительной ткани в толще рубца (на глубине 0,5–0,8 см), обилие юных и гигантских фибробластов – патогномоничный признак келоидов, малочисленность капилляров и их массивный регресс. В ткани ГР фибробласты также многочисленны, но представлены зрелыми активно синтезирующими формами клеток. Гиповаскулярность также является типичным признаком келоидной ткани в отличие от ГР, ткань которых хорошо васкуляризована. Избыточный рост ткани определяется включением механизмов гистогенеза, сходных с эмбриональными, при этом происходит задержка созревания рубца. Постоянным источником фибробластов служат перicytes и малодифференцированные клетки. Условия тканевой гипоксии приводят к нарушению векторного синтеза коллагеновых структур, метаболизма коллагена и способствуют замыканию процесса в «порочный

круг». Келоидная ткань богата гликозаминогликанами, волокнистый компонент в ней представлен лишь пучками коллагеновых волокон, которые характеризуются неориентированным расположением и рыхлой упаковкой; отмечается преобладание коллагена III типа, что характерно для незрелой соединительной ткани.

Ткань ГР имеет сравнительно однородную структуру и характеризуется морфологической зрелостью; очаги молодой соединительной ткани малочисленны. Избыточный рост рубца обусловлен повышением синтетической активности фибробластов, среди которых преобладают зрелые формы; юные и гигантские фибробласты не встречаются. При этом наряду с интенсивным синтезом коллагена происходит созревание рубцовой ткани. Основой поддержания активного роста последней служит ее обильная васкуляризация.

Для КР типична зональность с дифференцировкой на эпидермис, субэпидермальную зону, зону роста и глубокую зону. ГР характеризуются зональным подразделением на эпидермис и рубцовую ткань. Последняя представляет собой зрелую рубцовую ткань с плотно расположенными пучками коллагеновых волокон.

В отличие от КР в ткани ГР присутствуют эластические волокна линейной конфигурации, которые сопровождают коллагеновые волокна. Пучки коллагеновых волокон в ткани ГР организованы достаточно однообразно. Они ориентированы в основном по двум осям, имеют волнистую конфигурацию, отличаются плотной упаковкой.

Классификация келоидных рубцов

Существуют различные классификации КР и ГР. Часть исследователей учитывают лишь этиологию рубцов и клинические данные, зачастую объединяя КР и ГР, являющиеся разными нозологиями.

В зависимости от внешнего вида рубца, его размеров, цвета, наличия или отсутствия инвазивного роста Т. Mustoe и соавт. (2002 г.) предложили клиническую классификацию рубцов. Так, они выделяют зрелый рубец, незрелый рубец, линейный ГР (образовавшийся после травмы или операций); табл. 1.

И.В. Щуцкий (1998 г.) подразделяет КР по этиологии на следующие: спонтанные, возникающие без видимой причины; посттравматические, образующиеся на месте ожога, травмы и др.; послеоперационные, возникающие на месте разреза по поводу хирургических операций, медицинских и косметических манипуляций; постэрузивные, возникающие на месте патологических элементов (угрей, фурункулов и др.).

Морфологические исследования позволили выявить структурные отличия келоидов с разным сроком существования [57], что привело к разработке классификаций, учитывающих клинические и морфологические критерии, отражающие стадийность течения КР.

В своей классификации Viberstein (1932 г.) разделяет келоиды по морфологическим критериям на юные (junge keloid) и старые (altere keloid), не указывая сроки существования рубцов.

Впоследствии М.Н. Павлова (1970 г.) в своей классификации также подразделяла КР на молодые и старые, не только учитывая морфологические характеристики, но и определяя срок существования рубца и клинические параметры. При этом к группе молодых келоидов относили рубцы со сроком существования от 3 мес до 3 лет, характеризующиеся активным ростом, имеющие гладкую блестящую поверхность и цвет от красного до цианотичного, с четкими морфологическими границами зон рубца (субэпидермальная, зона роста, глубокая зона), причем зона роста по ширине в 5–10 раз превышала субэпидермальную зону. К группе старых келоидов относили келоиды со сроком существования 5–10 лет, характеризующиеся неровной морщинистой поверхностью, иногда – западением центральной части, более бледной окраской по сравнению с молодыми келоидами; морфологически определяются ме-

Таблица 2. Манчестерская шкала оценки рубцов [59]

Цвет	Идеальный	1
	Небольшое несоответствие	2
	Заметное несоответствие	3
	Грубое несоответствие	4
Текстура	Матовая	1
	Блестящая	2
Рельеф	Вровень с окружающей кожей	1
	Немного выступает	2
	Гипертрофический	3
	Келоидный	4
Смещение окружающих тканей	Небольшое	2
	Умеренное	3
	Выраженное	4
Плотность	Нормальный	1
	Упругий	2
	Плотный	3
	Жесткий	4

нее четкое деление рубца на характерные зоны, а также частичная редукция зоны роста [58].

Классификация рубцов важна и в конечном счете необходима для выбора наилучшего метода их лечения, но на данный момент она нуждается в детализации и систематическом подходе.

Методики исследования и характеристики КР

Для анализа келоидов применяются различные субъективные и объективные инструментальные средства – оценочные шкалы, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки (табл. 2). Для характеристики КР используют следующие критерии: цвет (иногда его разделяют на пигментацию и васкуляризацию), высоту (толщину) рубца, эластичность, текстуру (структуру) поверхности и площадь поверхности рубца. Цвет оценивают субъективно, используя Vancouver Scar Scale, не разделяя его на пигментацию и васкуляризацию (табл. 3). Для объективного определения цвета необходимо использовать технические устройства, такие как, например, Minolta Chromameter CR-200 и -300, Labscan 6000 и Dr. Lange's Micro Color, устройства для дерматоскопии, позволяющие сделать вывод об уровне пигментации кожи и кровоснабжении на основании спектрального анализа света, отраженного от поверхности кожи, так как цвет кожи зависит от основных хромофоров – меланина и гемоглобина, и лазерный флоуметр (доплер), измеряющий объем кожного кровотока для изучения цвета рубца. Точность этих методик была доказана для измерений, выполненных на патологически измененной коже, а не на рубцовой ткани, и, следовательно, остается неясным, можно ли с той же точностью использовать эти методики для оценки рубцовой ткани. Поэтому на данный момент остается эффективной визуальная оценка цвета рубца [60].

Высота (толщина) рубца оценивается субъективно с использованием различных шкал: Yeong, Hamilton, Vancouver Scar Scale, J. Smith и др. [61]. Надежную и точную количественную информацию о толщине рубца можно получить с помощью ультразвука, но использование ультразвука – процесс сложный, длительный и требует профессиональной подготовки. С высокой точностью и быстротой измерить толщину рубца без непосредственного контакта с ним можно с помощью аппаратов 3D-визуализации и диагностики кожи, задав 2 точки, между которыми необходимо провести измерение, и получив кривую, отражающую различия в высоте рубца между этими двумя точками. Суть метода заключается в проецировании на поверхность кожи серий параллельных тонких прямых полос света с по-

мощью микрозеркального чипа цифрового проектора DLP и компьютерного анализа искажений проецируемых полос на неровностях рельефа кожи. В результате создается компьютерная 3D-реконструкция поверхности кожи [62].

Эластичность рубца оценивают субъективно, используя шестизначную Vancouver Scar Scale: нормальный, мягкий, поддается надавливанию, непластичный, жгутобразный и контрактура. Располагаясь в области суставов, келоиды вызывают образование контрактур и деформаций, так что с помощью измерения подвижности в суставе в данном случае можно оценить эластичность рубца. Надежным способом измерения эластичности рубца является кутометр. G. Esposito и соавт. (1990 г.) использовали для измерения эластичности тонометр. Кутометр и модифицированный тонометр позволяют клиницистам исследовать эластичность рубца с помощью надежных, объективных и портативных средств [63].

Сегодня им на смену приходит новое поколение технологий – оптические трехмерные системы измерения кожи, позволяющие с высокой точностью и быстротой исследовать поверхность рубца. Основными преимуществами данной системы являются бесконтактное получение результатов измерения, высокая скорость измерений, высокое разрешение и точность, а также удобство использования. Короткое время измерения (>68 мс/кадр) гарантирует незначительное влияние произвольных движений пациента (испытуемого лица) на результаты измерения [62].

К сожалению, данное устройство из-за высокой стоимости более доступно для косметологии, а не для оценки рубцов. При этом в 2009 г. появились более удобные в использовании портативные трехмерные системы, что в несколько раз снизило их стоимость и сделало более доступными для исследований в медицине. Планиметрия (измерение площади пораженных участков тела или отдельного органа) важна для оценки рубцов, поскольку их площадь со временем может измениться. Для этого применяют фотографию и чертёж рубца. Фотографию используют с большой точностью на плоских поверхностях, таких как спина, и немного изогнутых, как, например, бедро. Планиметрия с помощью цифровой фотографии рекомендована как стандарт выбора.

В настоящее время существуют различные объективные методы оценки рубцов, но несмотря на предложенные технологии, такие как ультразвуковая эхография, тонометрия и мультимодальная система визуального наблюдения, из-за высокой стоимости и сложности установки в клинике все еще нет идеального объективного метода оценки. Поэтому совершенствуются уже существующие методики измерения и создаются новые. Развитие технологий в последнее десятилетие привело к появлению новых методов объективного исследования рубцов с использованием компьютерной техники и программного обеспечения.

В своей работе мы впервые проводили измерение площади рубцов с применением компьютерной программы Image Score Color, предназначенной для ввода в персональный компьютер цветных и полутонных (черно-белых) растровых изображений. Данная методика измерения площади КР является удобной и точной. Она позволяет бесконтактно измерять площадь рубцов, при этом результаты измерения можно хранить в базе данных и использовать для контроля эффективности лечения, легко интегрируя данный способ измерения в различные лечебно-диагностические программы.

В 1988 г. J. Smith и соавт. установили надежность использования цветных фотографий для оценки ожоговых рубцов, используя следующие параметры для оценки: нерегулярность, толщину и цвет рубца, косметическое обезображивание пациента в одежде и без нее.

Ванкуверская шкала оценки рубца (The Vancouver Burn Scar Assessment Scale) – первая шкала для оценки ожого-

Таблица 3. Ванкуверская шкала оценки рубцов [64]

Параметр	Характеристика рубца	Оценка, баллы
Васкуляризация	Нормальный	0
	Розовый	1
	Красный	2
	Багровый	3
Пигментация	Нормальный	0
	Гипопигментация	1
	Гиперпигментация	2
Эластичность	Нормальный	0
	Мягкий, податливый	1
	Упругий	2
	Твердый	3
	Плотный, натянутый, но не спаянный с окружающими тканями	4
	Контрактура	5
Высота/толщина	Плоский	0
	<2 мм	1
	2–5 мм	2
	>5 мм	3
	Общая оценка	Max 13

вых рубцов, основанная на оценке физических параметров, обеспечивающих более объективное измерение. Авторы считали, что необходим надежный, объективный и универсальный метод оценки ожоговых рубцов для описательной терминологии, сравнения ожоговых рубцов и методов их лечения.

Каждая из четырех переменных – пигментация, васкуляризация, эластичность и высота (толщина) рубца – оценивалась независимо тремя исследователями. Первоначально Ванкуверская шкала оценки рубца была реализована для оценки рубцов небольшого размера площадью 4 см². Данную шкалу трудно использовать для оценки больших и нерегулярных ожоговых рубцов, где гипертрофия, эластичность и цвет неоднородны. Кроме того, сложно различить рубцы, оцененные как нормальные по пигментации, гипопигментированные и гиперпигментированные, и васкуляризацию, оцененную как нормальную, розовую, красную и пурпурную, при этом нелегко было классифицировать такие полутона, как, например, темно-розовый и светло-красный.

В 1997 г. E. Yeong и соавт. предложили Numeric Rating Scale для оценки поверхности рубца, толщины, высоты края и различия в цвете между рубцом и рядом расположенной нормальной кожей. Исследователи были обучены использовать стандартизованные фотографии, на которых были примеры оценок с определенным уровнем тяжести каждой из характеристик рубца. При этом по сравнению с прежними шкалами в оценке рубца участвовали 8 исследователей, увеличив этим надежность шкалы [65].

В том же году J. Stowe и соавт. предложили Hamilton Scale для анализа фотографий ГР двум исследователям. При этом надежность шкалы была доказана даже при использовании новичками, что указывает на тот факт, что в подготовке к ее использованию нет необходимости.

E. Beausang и соавт. в 1998 г. изобрели Own Scale для оценки рубцевания: клинически, разработав всестороннюю оценочную шкалу, фотографически, используя систему захвата изображения и панель оценки рубца, гистологическим анализом, следующим за иссечением рубца [59]. Шкала использует один параметр для оценки цвета, не разделяя его на пигментацию и васкуляризацию, при этом оцениваются и другие характеристики рубца: контур, текстура и эластичность. Эти параметры важны для оценки

Таблица 4. Шкала оценки рубцов Stony Brook [67]

Показатель	Характеристика рубца	Оценка (баллы)
Ширина	>2 мм	0
	≤2 мм	1
Высота	Выше или ниже окружающей кожи	0
	Плоский	1
Цвет	Темнее окружающей кожи	0
	Сравним с окружающей кожей или светлее	1
Следы от швов	Имеют место	0
	Отсутствуют	1
Общий вид	Плохой	0
	Хороший	1

рубца. Наиболее важно то, что для большей надежности рубец оценивают более 9 исследователей.

Ванкуверская шкала оценки рубца требовала усовершенствования в контексте добавления некоторых субъективных критериев, например зуда и боли [65].

Шкала SCAR (Scar Cosmesis Assessment and Rating) используется для оценки послеоперационных линейных рубцов, и фотографии могут дать необходимую информацию о состоянии рубцового процесса. Шкала SCAR является стандартизированной и надежной системой измерения для оценки послеоперационных рубцов в дерматологии, косметологии и хирургии [66]. Также для оценки послеоперационных рубцов используют шкалу Stony Brook (SBSES), она включает в себя оценку ряда параметров по двоичной системе (табл. 4).

L. Draaijers и соавт. в 2004 г. разработали The Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS), включающую субъективную оценку рубца пациентом, и протестировали данную шкалу на линейных рубцах (табл. 5) [63].

POSAS состоит из двух числовых шкал: Patient Scar Assessment Scale (patient scale – шкала пациента) и Observer Scar Assessment Scale (observer scale – шкала исследователя). Шкала исследователя оценивает васкуляризацию, пигмен-

тацию, эластичность, толщину и рельеф. Шкала пациента оценивает цвет, эластичность, толщину, рельеф, зуд и боль. При этом мнение наблюдателя формируется под влиянием васкуляризации, толщины, пигментации и рельефа, тогда как мнение пациента главным образом – под влиянием зуда и толщины рубца. По мнению авторов, POSAS наиболее подходит для оценки линейных рубцов. По сравнению с Ванкуверской шкалой оценки рубца данная шкала является более надежной для оценки ожоговых рубцов. Другие авторы считали, что на данный момент не существует шкалы, являющейся в одно и то же время надежной, согласованной, практически выполнимой и достоверной [12].

Общая характеристика методов лечения келоидных рубцов

Хотя сейчас существуют многочисленные методики лечения келоидов, однако высок процент рецидивов КР после лечения. Следовательно, предотвращение образования келоидов является первостепенной задачей. Всем пациентам, у которых есть риск образования келоидов, нужно рекомендовать избегать травм (исключить занятия травматичными видами спорта, такими как футбол), пластической и косметической хирургии, хирургических вмешательств, татуировок и пирсинга. Любые инфекции кожи (например, фолликулит, псевдофолликулит, опоясывающий лишай, угри или фурункулы) у пациентов, склонных к келоидообразованию, должны быть быстро и эффективно пролечены, чтобы уменьшить риск воспаления [68]. Молодых мужчин необходимо проинструктировать по поводу удаления волосного покрова на лице. Волосы нужно срезать острыми ножницами не короче 3 мм. Также должны быть приняты другие меры по предотвращению образования келоидов: использование полукклюзионных покрытий для небольших повреждений и шинирования после хирургического закрытия открытой раны. Для достижения быстрой эпителизации необходимо смазывать рану мазью или использовать полукклюзионные покрытия; если эпителизация длится более 10–14 дней, происходит гипертрофическое рубцевание. При хирургическом

Таблица 5. Шкала POSAS

Оценка врача											
Параметр	Оценка в баллах от 1 (напоминает нормальную кожу) до 10 (максимальная выраженность)										Примечание
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Васкуляризация											Нормальный, розовый, красный, багровый, смешанный цвет
Пигментация											Гипопигментация, гиперпигментация, смешанная
Толщина											Толще, тоньше окружающей кожи
Рельеф поверхности											Выше, ниже окружающей кожи, смешанный
Эластичность											Мягкий, твердый, смешанный
Площадь рубца относительно исходной раны											Экспансия, контрактура, смешанная
Общая оценка внешнего вида рубца*											
Оценка пациента											
Нет дискомфорта	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Максимальный дискомфорт
Болезненность											
Зуд											
Выглядит как нормальная кожа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень отличается
Цвет											
Плотность											
Толщина											
Рельеф поверхности											
Общая оценка внешнего вида рубца*											

*Не учитывается в общем балле.

закрытии открытой раны должно учитываться натяжение в ране, так как при движении, в определенном положении тела, недостатке ткани (после иссечения повреждения) увеличивается риск образования КР.

Хирургическое иссечение рубцов. Как монотерапия данная методика лечения приемлема только для ГР, иссечение келоидов обычно заканчивается рецидивом в 40–100% случаев, при этом образующиеся вновь келоиды нередко значительно превышают размеры первоначальных рубцов [69]. Из-за высокого процента рецидивов рекомендуют избегать простого хирургического иссечения келоидов и использовать его только в комбинации с другими методами лечения: внутриочаговыми инъекциями кортикостероидов (КС), лучевой терапией, криодеструкцией, послеоперационным использованием силиконовых покрытий и давящих повязок [56].

Рубцы могут быть иссечены хирургическим скальпелем, с помощью электроскальпеля или лазерной хирургии, при этом различна лишь стоимость данных методик. Стоимость лазерной хирургии превышает стоимость обычного хирургического лечения и по частоте рецидивов не имеет преимуществ. Независимо от выбранного инструмента рецидивы по разным данным составляют от 45 до 100% [70–72].

Нет общепринятой методики хирургического иссечения келоидов. Существуют методики полного и внутриочагового иссечения келоидов, при котором оставляют небольшое количество келоидной ткани по краям раны. Эти методики позволяют избежать риска возникновения интенсивной воспалительной реакции окружающей кожи, склонной к образованию келоидов, и снизить риск образования нового келоида еще большего размера. Хирургические методики включают простую эллипсоидную экцизию с подрезанием нижележащей ткани и тщательным сопоставлением краев раны и другие методы коррекции (в зависимости от технических возможностей и профессиональных навыков).

Келоид обычно иссекают, удаляя ромбовидный участок кожи, включающий келоид, чтобы получить плоский и линейный рубец. Для глубоких слоев используют рассасывающийся шовный материал, а поверхностные слои сшивают отдельными стежками с использованием шелка или другого шовного материала. В тех участках, где поверхностное натяжение отсутствует, стежки удаляют в первые несколько дней (на 3-й день). Из центральных участков раны, где натяжение максимальное, стежки также удаляют, самое позднее к 7-му дню.

Более крупные келоиды можно иссекать с применением трансплантата на полную толщину кожи. Экцизию келоида на полную толщину кожи проводят, оставляя при этом край, к которому присоединяют трансплантат. Этот край служит в качестве шины для уменьшения передачи сил натяжения на центральный участок трансплантата.

Очень широкие келоиды убирают, применяя тангенциальное («сбривающее») иссечение с использованием скальпеля или бритвенного лезвия, причем рану первично не закрывают. Экцизии, которые проводили таким способом, должны немедленно и длительно сопровождаться инъекциями КС внутрь очагов. Линейные келоиды или сферические келоидные массы (такие наблюдаются на мочках ушей) иссекают с одновременной ревизией рубца для уменьшения натяжения, таким образом предотвращают повторное образование келоидов.

При иссечении больших келоидов требуется пересадка кожи, а также существуют специальные методики W- и Z-образной пластики. Частота рецидивов при таких операциях составляет 59%, в реальности данный процент выше из-за возникновения келоидов на донорском участке кожи. Использование W- и Z-образной пластики при лечении ожоговых рубцов с контрактурой позволяет добиться благоприятного косметического результата и отсутствия

функциональных нарушений – двигательной активности [73]. Инфицирование, повышенное натяжение, гематома, шовный материал – все это приводит к увеличению риска рецидивирования. При хирургическом удалении келоидов необходимо тщательное сопоставление краев раны с минимальным натяжением параллельно линиям натяжения кожи. Может потребоваться использование погруженных швов с послойным ушиванием раны. С другой стороны, избыток шовного материала может отрицательно сказаться на пролиферативной фазе заживления раны и фазе ремоделирования.

Хирургическую коррекцию рубцов обычно проводят только после полного окончания их роста при безуспешности консервативного лечения и при наличии функциональных нарушений [53].

По мнению современных исследователей, хирургический метод лечения должен сочетаться по крайней мере с одним, а возможно, и двумя методами терапевтического воздействия. Сочетание хирургического метода лечения с инъекциями стероида снижает частоту рецидивов келоидов до менее чем на 50% [74]. Согласно международным рекомендациям по лечению пациентов с патологическими рубцами выбор методики лечения должен зависеть от индивидуальных особенностей пациента [56].

При комбинации хирургического иссечения с последующей лучевой терапией частота рецидивов снижается до 16–24% [75].

Давящие повязки и компрессионная одежда могут быть полезными в послеоперационном периоде.

Исходя из сказанного, хирургическое иссечение в качестве монотерапии КР не рекомендуется.

Использование дермабразии как одного из хирургических методов лечения келоидов не продемонстрировало значительных улучшений результатов лечения. Лечение ГР дает лучшие результаты, однако требуется послеоперационная терапия, включая облучение, внутриочаговое введение интерферона или наружное применение имиквимода.

Лечение рубцов инъекциями КС. Внутриочаговые стероиды являются наиболее эффективной и широко используемой методикой лечения КР и ГР. Триамцинолона ацетонид (ТА), введенный внутриочагово, является препаратом 1-й линии при лечении келоидов [76] и 2-й линии при лечении ГР, не реагирующих на другие методы лечения. Эффективность терапии при лечении келоидов следует оценивать по крайней мере через 2 года после последней инъекции, чтобы быть уверенным, что рубец не рецидивирует. Тем не менее долгосрочные данные об эффективности лечения келоидов остаются сомнительными. В нескольких независимых исследованиях клиническое улучшение или выздоровление при таком лечении отмечалось в 50–100%, однако частота рецидивов колебалась от 9 до 50% в течение 5 лет после лечения [77]. Результаты улучшаются, когда КС комбинируют с другими методами лечения, например с криотерапией.

Несмотря на использование КС при лечении рубцов с середины 1960-х годов, их главный механизм действия остается не до конца изученным [76]. Считают, что стероиды связываются с глюкокортикостероидными рецепторами фибробластов и тормозят внеклеточное матричное производство коллагена.

Для внутриочаговых инъекций применяют ТА в растворе с лидокаином или физиологическим раствором в концентрациях от 5 до 40 мг/мл. Стандартная дозировка ТА составляет 10 мг на линейный сантиметр келоида. Инъекции назначают каждые 3–6 нед, пока не произойдет уплотнение келоида, вплоть до 6 мес. Тем не менее нет стандартной программы лечения, некоторые пациенты отвечают на стероиды очень быстро, тогда как другие требуют более длительного курса инъекций. Инъекции внутрь очагов сами по себе не изменяют длину и ширину КР.

При проведении инъекций внутрь очага при келоидах иглу следует вводить возвратно-поступательными движениями через ткань рубца, заполняя весь келоид так, чтобы его поверхность побледнела.

Проведенная за сутки до внутриочаговой инъекции криотерапия жидким азотом помогает проникновению стероида внутрь келоида. При этом под сеансом криотерапии в данном случае следует понимать применение ватного аппликатора, смоченного в жидком азоте, до внутриочагового введения в рубец КС. Также для этой цели возможно применение аппаратов, использующихся для криодеструкции, но с экспозицией аппликатора не более 5 с, что приведет лишь интерстициальному отеку поверхностных тканей рубца, как при криотерапии. Проведение же классической криодеструкции за сутки до внутриочаговой инъекции КС приведет к подкожной атрофии.

Для уменьшения болезненности при первых инъекциях КС в рубец возможно предварительное проведение инъекций 1% лидокаина.

Инъекции ТА начинают с низких концентраций (5 мг/мл) и постепенно увеличивают их до размягчения или атрофии келоида. Если низкие концентрации не дают терапевтического эффекта, их постепенно увеличивают до максимальной концентрации 40 мг/мл. При этом необходимо помнить, что кристаллы триамцинолона иногда остаются в тканях дольше 4 нед. Увеличение дозы и повторение инъекций без соблюдения адекватного интервала между ними приводит к накоплению кристаллов триамцинолона, что может вызвать длительную атрофию вокруг очага. Некоторые пациенты очень чувствительны, поэтому атрофия у них может развиться быстро и даже при низких концентрациях. Многократные подкожные инъекции в область очага и даже в нормальную кожу рядом с очагом также вызывают атрофию и ухудшают внешний вид келоида.

Внутриочаговые инъекции КС сопровождаются болью даже со стандартными дозами нерастворимого триамцинолона (40 мг/мл), и более 63% пациентов испытывают побочные эффекты: атрофия кожи, депигментация и телеангиэктазии [78]. По данным других авторов, побочные эффекты наблюдаются приблизительно у 1/2 пациентов, использующих триамцинолон, и включают подкожную атрофию, телеангиэктазии и пигментные изменения [79]. Неблагоприятные общие действия при лечении триамцинолоном встречаются редко, однако есть случаи возникновения синдрома Кушинга.

Нарушение пигментации, в частности гиперпигментация, является одной из косметических проблем после лечения рубцов различными деструктивными методами, включая гормонотерапию и криодеструкцию. После заживления постдеструктивной поверхности могут появляться участки гиперпигментации, негативно влияющие как на эстетический вид, так и качество жизни в целом. Для уменьшения нежелательной продукции меланина существуют различные методы коррекции, например использование топических средств с содержанием тиамидола (селективный ингибитор тирозиназы).

Тирозиназа является ферментом, который ограничивает скорость конвертации L-тирозиназы в L-3,4-дигидрокси-фенилаланин (L-допа). Леводопа является необходимым кофактором, так же как и медь является важной молекулой, которая взаимодействует с центром активации тирозиназы. Многие соединения способствуют взаимодействию этих молекул, что ведет к уменьшению меланизации, поэтому использование селективных ингибиторов тирозиназы считается эффективным и безопасным методом лечения гиперпигментации. Новый высокоэффективный ингибитор тирозиназы человека – тиамидол (4-бутилрезорцин). Тиамидол является конкурентным ингибитором тирозиназы человека, уменьшает интенсивность пигментных пятен и улучшает общий вид постдеструктивной поверхности [80–82].

Лечение рубцов с помощью лазеров. Использование лазерного излучения для деструкции келоидов не всегда эффективно и не имеет преимуществ перед традиционным хирургическим иссечением рубца.

В 1989 г. Apfelberg и соавт. впервые использовали CO₂-лазер для лечения КР, но результат лечения их разочаровал. Другие авторы подтвердили, что при использовании аргонного, Erbium YAG или CO₂-лазера для лечения келоидов рецидивы составляли 90–100% [83].

Некоторые исследователи использовали CO₂-лазер с другими методами, включающими интерферон, триамцинолон и силиконовый гель. Результаты были более успешными, чем при иссечении скальпелем. И в том и в другом случае использовались дополнительные методы лечения. По другим данным дополнение лазерной терапии инъекциями интерферона, триамцинолона или использованием силиконового геля сопоставимо по эффективности с хирургическим иссечением в комбинации с адьювантной терапией [84]. Учитывая стоимость лечения и частоту рецидивов, использование различных лазеров (CO₂, argon, Nd:YAG) при лечении келоидов не дало нового преимущества перед хирургическим иссечением келоида скальпелем.

Так, по данным P. Connell, C. Harland (2000 г.), лазерная терапия в комбинации с внутриочаговыми КС оказалась эффективна для лечения резистентных келоидов. Тем не менее эффективность лазерной терапии, используемой для неспецифической деструкции ткани с целью уменьшения рубцевания, была дискредитирована результатами больших долгосрочных испытаний углекислого и аргонного лазеров. При этом данная методика используется некоторыми авторами после хирургического иссечения рубца для уменьшения пролиферирующих кровеносных сосудов в области раны. Начинать ее использование необходимо в течение 2 нед после хирургического иссечения келоидов или как только достигнуто первичное заживление.

M. Goldman и соавт. (1995 г.) сообщают о существенном улучшении у 48 пациентов с ГР при лечении с помощью 585-импульсного лазера, 11 из этих пациентов получали также внутрирубцовое введение КС одновременно с лечением лазером. По общему соглашению, лечение лазером может сочетаться с другими методами (стероиды, давление, силиконовые пластины и др.) для предупреждения рецидивов [85].

На данный момент в литературе отсутствуют данные о доказанной эффективности импульсного лазера на красителях (PDL) в больших рандомизированных исследованиях. Есть сообщения, что при проведении таких исследований у 20 пациентов с ГР не было никаких улучшений после лазерной терапии [86].

Хромофором для PDL является гемоглобин. PDL разрушает кровеносные сосуды, кровоснабжающие келоид, уменьшая при этом размер рубца. Существует гипотеза, что лазер индуцирует тканевую гипоксию (коагулируя капилляры, так как основным хромофором-мишенью является гемоглобин [69]), секретирова молочные кислоты и уменьшая pH и концентрацию α2-макроглобулина, таким образом усиливая разрушение коллагена. В работах Y. Kuo и соавт. (2005 г.) показано, что воздействие импульсного лазера на красителях с длиной волны 585 нм на ткань келоида приводит к подавлению активности трансформирующего фактора роста β1 и активации металлопротеиназы MMP-13, торможению пролиферации фибробластов и индукции апоптоза. Кроме того, предполагается, что термическое воздействие приводит к разрыву дисульфидных связей и связанной с этим перориентации коллагеновых фибрилл (ремоделированию) и стимуляции цитокинов, усиливающих коллагенолиз [87].

Основная проблема лазерной терапии связана с тем, что меланин является конкурирующим хромофором. Таким образом, лазер теряет эффективность при использовании

у пациентов с более темным цветом кожи. Это приводит к существенному снижению его применения в мире для лечения КР.

Лучевая терапия. Радиотерапию используют и сейчас для лечения келоидов, резистентных к другим методам лечения [88]. При монотерапии, если не использовать большие дозы облучения, частота рецидивов составляет 50–100%. Такая высокая частота рецидивов понятна, учитывая резистентность рубцов к другим способам лечения. Наиболее часто излучение используют после хирургического иссечения келоидов, при этом частота рецидивов через год и более после лечения составляет от 2 до 71,9% [89]. Столь значимые различия могут зависеть от количества сеансов лечения, подбора оптимальной дозировки или методики хирургического иссечения рубца.

R. Ogawa и соавт. изучали эффективность лучевой терапии, пытаясь определять оптимальную дозу ионизирующего излучения. В общей сложности 109 пациентов со 121 келоидом и не поддающимися другим методам лечения ГР получили радиацию в суммарных дозах 10, 15 или 20 Гр в зависимости от размера рубца. Эта группа сравнивалась с другой, включающей 218 пациентов с 249 келоидами и не поддающимися другим методам лечения ГР, которым лучевая терапия проводилась в дозе 15 Гр, вне зависимости от размера рубца, после его хирургического иссечения. Средняя длительность наблюдения за группами составляла 26 и 23 мес соответственно. Частота рецидивов в группе после лучевой терапии, проведенной после хирургического иссечения келоида, составляла 14% и была в значительной степени меньше, чем при использовании только лучевой терапии, – 29,3% [90].

При использовании радиотерапии для лечения келоидов первую дозу облучения назначают сразу после хирургического иссечения рубца в день операции или на следующий день после нее, остальная часть облучения проводится через 6 дней, чтобы избежать осложнений. Наилучшие результаты достигнуты в течение раннего послеоперационного периода при общей дозе облучения 1500–2000 рад, разделенной более чем на 5–6 сеансов облучения [88].

Сведений о лучевой терапии ГР в литературных источниках мало. Ряд специалистов в области эстетической медицины для профилактики гипертрофического рубцевания рекомендуют однократное облучение формирующихся рубцов после операций на лице. Механизм рентгенотерапии основан на том, что излучение повреждает фибробласты в ране, предотвращает образование новых сосудов и, в конечном счете, приводит к уменьшению производства коллагена. В исследованиях *in vitro* лучевая терапия увеличивала апоптоз в фибробластах келоида, возвращая популяцию клеток в равновесие.

Острыми побочными эффектами лучевой терапии являются эритема, воспаление, отек, десквамация и образование язв, хроническими – изменение пигментации, атрофия кожи, фиброз, депигментация и гиперпигментация кожи, лучевой дерматит и потенциальный канцерогенный эффект [91].

Есть несколько сообщений в литературе о злокачественных опухолях, возникших после лечения келоидов радиотерапией, при этом применение радиотерапии в молодом возрасте является огромным фактором риска [92]. Доза ионизирующего излучения, полученного при лечении, для всего организма невелика, и основной риск возникает для рядом расположенных тканей. Так, радиотерапию не рекомендуют использовать для лечения келоидов, близко расположенных к щитовидной железе и молочным железам у женщин [93]. Большинство исследователей согласны с тем, что лучевая терапия может применяться только у взрослых пациентов при келоидах, резистентных к другим способам лечения.

Компрессионная терапия и лечение силиконовым гелем или пластинами. Компрессионная терапия и исполь-

зование силиконово-гелевых пластин представляют собой одни из немногих общепризнанных методов лечения ГР и КР, которые имеют строгое научное обоснование. Их эффективность подтверждена в контролируемых рандомизированных исследованиях.

Компрессионную терапию первоначально использовали для уменьшения образования ГР после ожогов, но впоследствии стали применять для предотвращения рецидивирования КР после хирургического иссечения [94]. Используются плотно наложенные плетеные эластичные повязки, хирургические пластыри и корсеты и иногда даже пластмассовые скобы.

Компрессионные повязки главным образом применяются при несформированных патологических рубцах и обычно неэффективны в отношении старых рубцов. Компрессию необходимо создавать как можно раньше после иссечения рубца – непосредственно после первичного заживления операционной раны, ежедневно и круглосуточно в течение 6–12 мес, используя давление 24 мм рт. ст. (чтобы превысить капиллярное давление). Эффективность терапии обусловливается непосредственно длительностью ношения компрессионной одежды. Этот способ лечения эффективен только в тех зонах, где давление можно поддерживать, особенно на конечностях. Компрессионная одежда не всегда удобна, особенно при лечении детей; высокое давление одежды ограничивает значительное расширение живота, следующее за кормлением.

Предполагаемый механизм действия компрессионной терапии – стабилизация мастоцитов, дегенерация фибробластов, уменьшение клеточной инфильтрации из-за гипоксии и главным образом эффект $\alpha 2$ -макроглобулина, уменьшение которого приводит к увеличению разрушения коллагена и снижению активности фибробластов [95].

Специально созданные компрессионные клипсы были особенно эффективны для предотвращения рецидивирования келоидов после хирургического иссечения КР на мочке ушной раковины. Поскольку компрессионные клипсы необходимо носить 24 ч после удаления шва, соблюдение больным режима и схемы лечения может быть затруднительно. Тем не менее независимо от этого компрессионная терапия, используемая после иссечения келоида на мочке ушной раковины или других частях тела, – простой и очень эффективный метод с минимальными неблагоприятными эффектами.

Адекватное давление не всегда удается поддерживать, особенно если рубцы расположены в анатомических углублениях или в областях тела, находящихся в движении. Давящая одежда, используемая вместе с силиконовым покрытием, в данном случае более эффективна. Силиконовый гель одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США как эффективный метод предотвращения образования келоидов после хирургических операций.

Использование силиконового покрытия/геля – это неинвазивный метод профилактики и лечения ГК и КР, эффективность которого подтверждена с позиций доказательной медицины в 17 рандомизированных исследованиях с участием 2403 пациентов с рубцами различных типов и локализаций. В 2011 г. силиконовые покрытия были включены в международные рекомендации по профилактике и лечению рубцов Мультидисциплинарной экспертной группой Европейского общества восстановления ткани. Группа из 24 экспертов различных стран Европы достигла согласия в отношении рекомендаций по лечению 3 типов рубцов: линейных гипертрофических рубцов, распространенных рубцов и келоидов [96]. Рекомендации предусматривают использование силиконовых покрытий как для профилактики, так и для лечения на всех этапах созревания рассматриваемых типов рубцов.

Препараты силикона могут иметь форму гелей, жидкостей или повязок. Одним из ограничивающих факторов

использования жидкости или геля является несоблюдение больного режима и схемы лечения. Пациент должен быть проинструктирован, что необходимо покрывать весь рубец по крайней мере 12 ч каждый день, в идеале вплоть до 24 ч в день, за исключением времени, необходимого для проведения гигиенических процедур. При правильном использовании силиконовый гель приводит к более быстрому заживлению и может быть использован после иссечения келоидов, чтобы уменьшить частоту рецидивов [97]. Использование самоклеящихся повязок с силиконовым покрытием вместо жидких и гелеобразных форм позволяет обеспечить продолжительное воздействие силикона на кожу в области рубца и соблюсти необходимую схему лечения. Кроме того, силиконовый перевязочный материал можно использовать в профилактических целях у лиц высокого риска патологического рубцевания после хирургических вмешательств [94].

На данный момент нет сравнительных исследований силиконовых и силиконовых пластин, последние представляют собой пластины силиконовой резины и также активно используются. Y. Sawada и K. Sone (1992 г.) с помощью повязок с силиконом (силиконовой резиной) пролечили 20 пациентов с КР и ГР. Полное излечение достигнуто у 6 из 20 больных, и у 9 из 20 получен хороший терапевтический эффект.

Механизм действия силиконовых повязок следующий: силиконовый гель действует как непроницаемая мембрана, сохраняющая влагу, функционируя до некоторой степени аналогично роговице, обеспечивая высокую степень гидратации рубцов. Существует предположение, основанное на сравнительных исследованиях, что основной эффект таких повязок обусловлен именно окклюзионным характером, а не силиконом как действующим веществом.

Неблагоприятные эффекты силиконового геля включают случайную мацерацию кожи, эрозии, сыпь и зуд, которые разрешаются в течение нескольких дней после удаления геля. Таких неблагоприятных эффектов можно избежать, если вместо геля использовать повязки с покрытием из мягкого силикона. Единственным побочным эффектом в этом случае является сенсibilизация [98].

Лечение КР интерфероном. Интерферон – ИФН (ИФН- α , β и γ) усиливает деструкцию коллагена, увеличивает производство коллагеназы и уменьшает производство гликозаминогликанов [99].

По данным R. Grandstein и соавт., при лечении КР ИФН в эпидермисе присутствуют тонкие супрапапиллярные пластинки, а в роговом слое – очаговый гиперкератоз с вакуолизацией базального слоя. Авторы показали значительное уменьшение количества пучков коллагена и увеличение количества муцина в дерме и эпидермисе [100].

V. Bergman и M. Duncan (1989 г.) применяли ИФН- α -2b, обладающий антипролиферативными свойствами, для лечения келоидов. V. Bergman и F. Flores (1997 г.) вводили в келоид внутриочагово 1,5 млн ед ИФН- α -2b 2 раза в день более 4 дней. Келоид уменьшался на 50% к 9-му дню. При использовании ИФН- α -2b после хирургического иссечения келоида отмечали уменьшение частоты рецидивов до 19% по сравнению с простым применением ИФН- α -2b, при котором частота рецидивов составляла 51%. В своих исследованиях авторы приводят данные, что ИФН значительно лучше, чем стероиды (18,7% против 58,5%), предотвращает послеоперационное рецидивирование КР, но инъекции болезненны и обычно требуют местной анестезии [101]. Тем не менее в других клинических исследованиях не доказана эффективность использования внутриочагового ИФН для лечения келоидов. Необходимо провести дальнейшие клинические исследования для выяснения эффективности применения ИФН для лечения келоидов.

Лечение КР 5-фторурацилом и блеомицином. Внутриочаговый 5-фторурацил (5-ФУ) тормозит пролиферацию

фибробластов [102] и является экспериментальным методом лечения келоидов, который показал хорошие результаты в предварительных испытаниях [103]. Он может рассматриваться как альтернативный метод лечения, когда невозможно применить другие методы по причине противопоказаний или для лечения трудно поддающихся терапии пациентов [104].

Внутриочаговый 5-ФУ используется для лечения ГР и КР как в качестве монотерапии, так и в комбинации с внутриочаговыми АКС [105].

R. Fitzpatrick сообщает о 9-летнем опыте использования аналога пиримидина с антиметаболической активностью, 5-ФУ 50 мг/мл с ТА или без для лечения келоидов и ГР; 5-ФУ тормозит пролиферацию фибробластов в культуре ткани, уменьшая постоперативное рубцевание. Частые инъекции (от 1 до 3 раз в неделю) с перерывами 4–6 нед в значительной степени эффективны для уменьшения размера повреждений [106].

Интервал между инъекциями выбирают, оценивая покраснение и воспаление повреждений. Инъекции 5-ФУ очень болезненны. Боль можно облегчить, добавив ТА или сделав регионарную анестезию. Добавление 0,1 мл ТА (10 мг/мл) на 0,9 мл 5-ФУ (50 мг/мл) уменьшает боль и воспаление. Эта смесь должна вводиться только в уплотненные участки, пока не будет наблюдаться легкое побледнение. В среднем требуется 5–10 сеансов инъекций для достижения полного выравнивания повреждений.

Ретроспективный анализ лечения более чем 1000 пациентов с КР с использованием 5-ФУ в качестве монотерапии показал хорошие результаты. Тем не менее высокая частота рецидивов требует более тщательного наблюдения за результатами исследования [107]. Неблагоприятные эффекты были редкими и ограниченными поверхностным раздражением кожи [108].

Разумным объяснением для использования другого химиотерапевтического препарата – блеомицина – является то, что по своей структуре он схож с 5-ФУ. A. Espana и соавт. (1996 г.) сообщают об успешном применении блеомицина для лечения келоидов. Внутриочаговое введение блеомицина в дозе 1,5 ед/мл техникой множественных уколов приводит к выравниванию повреждений в 6 из 13 случаев. Другие авторы считают, что использование блеомицина (0,1 мг на 1 мл с месячным интервалом) для лечения келоидов ограничено из-за побочных эффектов и стоимости препарата [108].

Блеомицин и внутриочаговый 5-ФУ используются некоторыми авторами со значительным успехом. Несмотря на разумное теоретическое обоснование, прежде чем эти методы лечения смогут считаться достаточно надежными, необходимо провести большие масштабные контролируемые исследования.

Криохирургия КР. По мнению авторитетных исследователей, криохирургия – эффективный способ лечения КР и ГР, сопровождающийся низким уровнем риска развития рецидивов. Преимущества криохирургических операций в сравнении с традиционными очевидны: простота, безболезненность, высокая точность, отсутствие заметной общей реакции, органотипическая регенерация, высокая результативность лечения. Однако, несмотря на достигнутые успехи, возможности криогенного метода при лечении ряда заболеваний не гарантируют полной гибели патологической ткани по причине ограничения их возможностей спецификой теплофизических и криорезистентных свойств биологических тканей, а также потенциалом применяемой низкотемпературной техники [109].

Важно отметить, что в настоящее время имеется широкая тенденция к применению для лечения келоидов жидкого азота в виде спрея, аппликаций с помощью ватного тампона и др. Вряд ли можно считать обоснованными рекомендации по использованию этих методик. Так, при

применении техники аэрозоля глубина повреждения келоида составляет менее 2 мм. Это связано с тем, что для получения крионекроза необходимо добиться высокой скорости охлаждения ткани – более -200°C , которую можно получить только с помощью криоаппаратов. При данной температуре возникает термомеханическое напряжение, приводящее к деструкции ткани [110–112].

Криохирургию в качестве монотерапии используют для лечения келоидов высотой не более 6 мм [113]. Для рубцов большей высоты необходимо использовать методики усиления криодеструкции, так как этот метод имеет ограниченные возможности разрушения патологических образований, в частности келоидов; это связано с тепловым сопротивлением тканей и недоступностью связанной тканевой воды, что и обуславливает возможность получения лишь поверхностного некроза.

Для усиления криодеструкции в лечебной практике используются различные методические приемы: множественные циклы криовоздействия, при которых различные участки биологического объекта последовательно подвергаются криовоздействию; многократные циклы криовоздействия, при которых один и тот же участок биологического объекта последовательно подвергается криовоздействию несколько раз; отсроченные (повторные) криовоздействия – методический прием, при котором биологический объект повторно подвергается криовоздействию с интервалом в несколько дней и более, позволяющий увеличить зону деструкции на 10%. Наиболее эффективным является методический прием с перекрытием зон замораживания – методика «олимпийских колец». Каждый участок ткани оказывается подвергнутым криовоздействию более чем 1 раз, что дает возможность получить охлаждение всех точек тканей до более низких температур и с большей скоростью, чем при охлаждении из одной точки. Эти методические приемы позволяют, хотя и незначительно, увеличить зону крионекроза. Среди методов усиления криодеструкции используют введение в предполагаемую зону разрушения растворов лидокаина и адреналина, что позволяет увеличить зону некроза на 15–20%. Положительные результаты получены при совместном действии низких температур и ультразвука. Так, сочетание ультразвукового и криогенного воздействий способствует усилению разрушающего эффекта в среднем в 2,5 раза [114].

Перечисленные методы позволяют повысить эффективность лечения не во всех случаях. В этой связи особенно актуальны поиски методов усиления криодеструкции физическими факторами [115].

Поскольку в биотканях «мишенью» для криовоздействия является вода, то среди факторов усиления криодеструкции особый интерес представляют те, которые воздействуют именно на воду. Таким фактором, по данным В.В. Шафранова (1984 г.), является облучение СВЧ-электромагнитным полем непосредственно перед криодеструкцией не более чем через 5 мин после облучения полем сверхвысокочастотного излучения (СВЧ).

Влияние СВЧ-электромагнитного поля на биоткани многообразно, но, по мнению большинства авторов, точка приложения его действия – дипольные структуры, основную часть которых в биотканях представляет вода. Под влиянием микроволн полярные молекулы приходят в возбужденное состояние, возникают резонансные явления. Возможны также изменения зоны гидратации, разрывы внутримолекулярных связей. Все это дестабилизирует структуру воды, делает ее более подвижной, а следовательно, более чувствительной к различным воздействиям, в том числе и низкотемпературному [77].

Применение метода СВЧ-криодеструкции в клинике при лечении КР различной этиологии и локализации показало высокую эффективность. Клинические наблюдения, а также данные морфологических исследований показали,

что эффективность комбинации СВЧ и криовоздействия в 4–6 раз эффективнее только криовоздействия [77].

Механизм терапевтического действия низких температур заключается не только в кристаллизации воды с последующей ее рекристаллизацией и повреждением клеток и внеклеточных структур, но и повреждении кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и клеток с последующим развитием ишемического некроза. При этом наблюдается относительная сохранность фиброархитектоники дермы. В биоптатах КР после лечения методами крио- и СВЧ-криодеструкции выявлен некроз во всем объеме тканей при сохранении архитектоники коллагеновых волокон, несмотря на повреждение коллагеновых фибрилл [116].

Для доказательства благоприятного клинического эффекта криотерапии на келоиды А. Dalkowski и соавт. (2003 г.) воздействовали низкими температурами на клеточные культуры 13 нелеченых келоидов и 10 образцов здоровой кожи. С помощью моделирования клеточного замораживания *in vitro* показано, что криотерапия модифицирует синтез коллагена и дифференцировку келоидных фибробластов.

Биохимическое и электронно-микроскопическое исследование молекул коллагена в 14 биоптатах послеожоговых рубцов (9 пациентов – до криовоздействия и 5 пациентов – после него) показали, что послеожоговый рубец содержит коллаген I–III и VIII типов с измененным аминокислотным составом. Было обнаружено, что после криовоздействия на рубец структура коллагена имеет тенденцию к нормализации [117].

СВЧ-деструкция КР является новым методом лечения. Разнообразное влияние СВЧ-волн на организм человека, убедительно доказанное работами многочисленных авторов, явилось основанием для использования энергии электромагнитного поля в качестве лечебного фактора [118]. Облучение может либо дать терапевтический эффект, либо вызвать поражение тканей в зависимости от условий гипертермии.

Аппликационную СВЧ-деструкцию проводят с использованием портативного модифицированного аппарата «Яхта-3» без системы водного охлаждения поверхности с частотой СВЧ-поля 915 МГц, длиной волны 33 см и комплектом аппликаторов диаметром 1,1, 1,6, 2,0 и 2,5 см при плотности потока мощности в пределах 3–10 Вт/см². Продолжительность воздействия СВЧ-поля (в секундах) зависит от высоты КР и выходной мощности при различных диаметрах аппликаторов. Количество процедур зависит от количества и площади рубцов. За один сеанс допустимо подвергать деструктивному воздействию рубец площадью не более 10 см². Повторные процедуры следует проводить после полного заживления постдеструктивной поверхности с интервалом 4 нед. Лечение КР методом СВЧ-деструкции может применяться как в условиях стационара, так и амбулаторно. Реабилитационный период при соблюдении правил ухода за постдеструктивной поверхностью протекает без осложнений, от пациента не требуется частых визитов к врачу.

Метод СВЧ-деструкции обладает высокой терапевтической эффективностью. При лечении КР отличный результат наблюдался у 68,8% пациентов [119].

Механизмы повреждения и характер репаративной регенерации кожи после крио-, СВЧ- и СВЧ-криодеструкции имеют общие и отличительные черты. После крио- и СВЧ-криодеструкции происходит повреждение кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и клеток с последующим развитием ишемического некроза. После СВЧ-деструкции в результате коагуляционного некроза одномоментно повреждаются сосуды, клетки и волокна. Максимальное разрушение волокнистых структур и максимальный объем повреждения отмечены после СВЧ-, минимальные – после крио- и промежуточные – после СВЧ-криодеструкции. Во всех случаях наблюдается

относительная сохранность фиброархитектоники дермы. Резорбция дегрита происходит при участии макрофагов и клеток фибробластической популяции. Репарация в эксперименте завершается формированием регенерата, близкого по строению к органотипическому.

В биоптатах КР после лечения методами крио-, СВЧ-крио- и СВЧ-деструкции определяются некротические изменения во всем объеме тканей, при этом архитектура коллагеновых волокон сохранена, хотя коллагеновые фибриллы и повреждены. Коллагеновые структуры, выполняющие пластическую и кондуктивную функции, обеспечивают направленное формирование регенерата, сокращая фазу его ремоделирования. Репарация после крио- и СВЧ-криодеструкции завершается образованием регенерата, близкого по строению к органотипическому, после СВЧ-деструкции определяется регенерат, имеющий структуру атрофического рубца [118].

Другие методы лечения КР. Существуют и другие методы лечения келоидов, но их эффективность и безопасность не подтверждены в крупных рандомизированных исследованиях.

Для коррекции КР используют электро- и ультрафонофорез различных ферментных препаратов – лидазы, коллагеназа и др.

Малочисленные исследования не позволяют судить об эффективности методов лечения КР с использованием: витамина Е (местно), экстракта репчатого лука, геля гликозаминогликана и крема, содержащего экстракты таких растений как, например, *Bulbine frutescens* и *Centella asiatica*, использование которых может оказать положительное влияние при терапии ГР. Существуют также методы лечения не только с сомнительным успехом, но и со значительными побочными эффектами: топическая ретиноевая кислота, колхицин и системные антигистаминные препараты.

Эффективность использования циклоспорина, внутриочагового верапамила, тормозящего эндотелиальный фактор роста, и интерлейкина-6 для лечения келоидов также не доказана.

Физические методы лечения келоидов включают гидротерапию, массаж, ультразвук, статическое электричество и импульсное электрическое стимулирование, но эффективность их применения для лечения келоидов сомнительна [18].

Таким образом, несмотря на большое разнообразие доступных методов лечения келоидов – хирургическое иссечение, инъекции КС, лазерная терапия, радиотерапия, криотерапия, компрессионная терапия, силиконовый гель, инъекции ИФН и др., – частота рецидивов келоидов составляет 50–70% [120].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Child EJ, Fuller LC, Higging EM, Vivier DU. A study of the spectrum of skin disease occurring in a black population in South-East London. *Br J Dermatol*. 1999;141:5127.
- Omo-Dare P. Yoruban contributions to the literature on keloids. *Natl Med Assoc*. 1973;65:367-406.
- Pruimboom T, Scheltinga MR. Keloid Formation due to Repetitive Mammographies. *Case Rep Dermatol*. 2018;10(3):257-62. DOI:10.1159/000495020
- Addison T. On the Keloid of Alibert, and on True Keloid. *Med Chir Trans*. 1854;37:27-47. DOI:10.1177/095952875403700106
- Hutchinson J. *London Hospital Reports*. 1864;1:92.
- Unna PG. *The Histopathology of the Diseases of the Skin*. NY: McMillan Co., 1896; p. 839.
- Thorn I. Ueber spontanes keloid. *Arch Klin Chir*. 1895;51:618-36.
- Asboe-Hansen G. Hypertrophic scars and keloids. Etiology, pathogenesis and dermatologic therapy. *Dermatologica*. 1960;120:178-84. PMID: 13794646.
- Taussig LR. The treatment of keloids with radium. *Cal State J Med*. 1923;21(12):520-2. PMID: 18739168; PMCID: PMC1517783.
- Asawanonda P, Khoo LS, Fitzpatrick TB, Taylor CR. UV-A1 for keloid. *Arch Dermatol*. 1999;135(3):348-9. DOI:10.1001/archderm.135.3.348
- Louw L. Keloids in rural black South Africans. Part 1: general overview and essential fatty acid hypotheses for keloid formation and prevention. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63(5):237-45. DOI:10.1054/plef.2000.0207
- Письменскова А.В. Келоидные рубцы. М.: ПАЕН, 2012 [Pismenskova AV. Keloid scars. Moscow: RANS, 2012 (in Russian)].
- Takahashi PY, Kiemele LJ, Jones JP Jr. Wound care for elderly patients: advances and clinical applications for practicing physicians. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(2):260-7. DOI:10.4065/79.2.260
- Young VL, Hutchison J. Insights into patient and clinician concerns about scar appearance: semiquantitative structured surveys. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(1):256-65. DOI:10.1097/PRS.0b013e3181a80747
- Robert R, Meyer W, Bishop S, et al. Disfiguring burn scars and adolescent self-esteem. *Burns*. 1999;25(7):581-5. DOI:10.1016/s0305-4179(99)00065-0
- Шафранов В.В., Таганов А.В., Гладыко В.В., и др. Дифференциальная диагностика келоидных и гипертрофических рубцов, основанная на различиях в кожной чувствительности. *Клиническая дерматология и венерология*. 2011;9(2):20-2 [Shafranov VV, Taganov AV, Glad'ko VV, et al. Differential diagnosis of keloid and hypertrophic scars, based on differences in skin sensitivity. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2011;9(2):20-2 (in Russian)].
- Ginsberg BA, Calderon M, Seminara NM, Day D. A potential role for the dermatologist in the physical transformation of transgender people: a survey of attitudes and practices within the transgender community. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:303-8.
- Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):711. DOI:10.3390/ijms19030711
- Ogawa R, Akita S, Akaishi S, et al. Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars-Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burns Trauma*. 2019;7:39. DOI:10.1186/s41038-019-0175-y
- Coop CA, Schaefer SM, England RW. Extensive keloid formation and progression after each vaccination. *Hum Vaccin*. 2007;3(4):127-9. DOI:10.4161/hv.3.4.4140
- Fernández-Crehuet P, Fernández-Crehuet JL, Benitez-Camacho F. Successful cosmetic outcome of earlobe keloid after surgical excision and topical imiquimod 5. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13815. DOI:10.1111/dth.13815
- Kirby W, Alston DB, Chen AH. The Incidence of Hypertrophic Scarring and Keloid Formation Following Laser Tattoo Removal with a Quality-switched Nd: YAG Laser. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(5):43-7. PMID: 27386045; PMCID: PMC4928479.
- Holbrook J, Minocha J, Laumann A. Body piercing: complications and prevention of health risks. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(1):1-17. DOI:10.2165/11593220-000000000-00000
- Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):606. DOI:10.3390/ijms18030606
- Jumper N, Paus R, Bayat A. Functional histopathology of keloid disease. *Histol Histopathol*. 2015;30(9):1033-57. DOI:10.14670/HH-11-624
- Shaheen A, Khaddam J, Kesh F. Risk factors of keloids in Syrians. *BMC Dermatol*. 2016;16(1):13. DOI:10.1186/s12895-016-0050-5
- Bayat A, Arcsott G, Ollier WE, et al. Keloid disease: clinical relevance of single versus multiple site scars. *Br J Plast Surg*. 2005;58(1):28-37. DOI:10.1016/j.bjps.2004.04.024
- Olaitan PB, Olabanji JK, Oladele AO, Oseni GA. Symptomatology of keloids in Africans. *Sierra Leone Journal of Biomedical Research*. 2013;5:29-33.
- Halim AS, Emami A, Salahshourifar I, Kannan TP. Keloid scarring: understanding the genetic basis, advances, and prospects. *Arch Plast Surg*. 2012;39(3):184-9. DOI:10.5999/aps.2012.39.3.184
- Sun LM, Wang KH, Lee YC. Keloid incidence in Asian people and its comorbidity with other fibrosis-related diseases: a nationwide population-based study. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(9):803-8. DOI:10.1007/s00403-014-1491-5
- Clark JA, Turner ML, Howard L, et al. Description of familial keloids in five pedigrees: evidence for autosomal dominant inheritance and phenotypic heterogeneity. *BMC Dermatol*. 2009;9:8. DOI:10.1186/1471-5945-9-8
- Shih B, Bayat A. Genetics of keloid scarring. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(5):319-39. DOI:10.1007/s00403-009-1014-y
- Roseborough IE, Grevious MA, Lee RC. Prevention and treatment of excessive dermal scarring. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(1):108-16.
- Nakashima M, Chung S, Takahashi A, et al. A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. *Nat Genet*. 2010;42(9):768-71. DOI:10.1038/ng.645
- Chike-Obi CJ, Cole PD, Brissett AE. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management. *Semin Plast Surg*. 2009;23(3):178-84. DOI:10.1055/s-0029-1224797
- Lane JE, Waller JL, Davis LS. Relationship between age of ear piercing and keloid formation. *Pediatrics*. 2005;115(5):1312-4. DOI:10.1542/peds.2004-1085
- Bayat A, Walter JM, Bock O, et al. Genetic susceptibility to keloid disease: mutation screening of the TGFβ3 gene. *Br J Plast Surg*. 2005;58(7):914-21.
- Cohen IK, McCoy BJ, Mohanakumar T, Diegelmann RF. Immunoglobulin, complement, and histocompatibility antigen studies in keloid patients. *Plast Reconstr Surg*. 1979;63:689-95.

39. Philandrianos C, Kerfant N, Jaloux C Jr, et al. Keloid scars (part I): Clinical presentation, epidemiology, histology and pathogenesis. *Ann Chir Plast Esthet*. 2016;61(2):128-35 (In French). DOI:10.1016/j.anplas.2015.09.005
40. Park TH, Chang CH. Keloid recurrence in pregnancy. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(5):1271-2. DOI:10.1007/s00266-012-9947-5
41. Koonin AJ. The aetiology of keloids: A review of the literature and a new hypothesis. *S Afr Med J*. 1964;38:913-6.
42. Monstafa MF, Abdel AF. The presumptive of the presumptive evidence of pregnancy estrogen on keloid growth: case report. *Plast Reconstr Surg*. 1975;56:450-3.
43. Линарес Х.А. Лечение гипертрофий: спорные и этиопатогенетические аспекты. В: Х.Ф. Карваля, Д.Х. Паркс. Ожоги у детей. Пер. с англ. М.: Медицина, 1990 [Linares HA. Treatment of hypertrophies: controversial and etiopathogenetic aspects. In: HF Carvajal, DH Parks. Burns in children. Transl. from English. Moscow: Medicine, 1990 (in Russian)].
44. Holmstrand K, Longacre JL, de Stefano QA. The ultra structure of collagen in skin, scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*. 1961;27:597-607.
45. Steinbrech DS, Mehrara BJ, Chau D, et al. Hypoxia upregulates VEGF production in keloid fibroblasts. *Ann Plast Surg*. 1999;42(5):514-9.
46. Kischer CW. Immunoglobulins in hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*. 1983;71:821-5.
47. Peacock EE. Pharmacologic control of surface scarring in human beings. *Ann Surg*. 1981;193:592-7.
48. Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician*. 2009;80(3):253-60. PMID: 19621835.
49. Короткий Н.Г., Шафранов В.В., Таганов А.В., Борхунова Е.Н. СВЧ-криогенный метод лечения келоидных рубцов в детской дерматологической практике. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. 1998;4:30-5 [Kortokii NG, Shafranov VV, Taganov AV, Borkhunova EN. SVCh-kriogennyi metod lecheniia keloidnykh rubtsov v detskoj dermatologicheskoi praktike. *Ros zhurn kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 1998;4:30-5 (in Russian)].
50. Мусотэ Т.А., Куттер Р.Д., Голд М.Н., Хоббс Р. Международные рекомендации по ведению больных с рубцами (для международной комиссии экспертов по лечению рубцов). Пер. с англ. *Клин. дерматол.* 2006;1:92-6 [Musote TA, Kutter RD, Gold MN, Khobbs R. Mezhdunarodnye rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s rubtsami (dlia mezhdunarodnoi komissii ekspertov po lecheniiu rubtsov). Transl from Engl. *Klin. dermatol.* 2006;1:92-6 (in Russian)].
51. Ellitsgaard V, Ellitsgaard N. Hypertrophic scars and keloids: a recurrent problem revisited. *Acta Chir Plast*. 1997;39(3):69-77.
52. Slavkin HC. The body's skin frontier and the challenges of wound healing: keloids. *Am Dent Assoc*. 2000;131(3):362-5.
53. Таганов А.В. Лечение келоидных рубцов у детей СВЧ-криогенным методом и его клинико-морфологическое обоснование. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999 [Taganov AV. Lechenie keloidnykh rubtsov u detei SVCh-kriogennym metodom i ego kliniko-morfologicheskoe obosnovanie. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1999 (in Russian)].
54. Ueda K, Furuya E, Yasuda Y, et al. Keloids have continuous high metabolic activity. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104:694.
55. Chike-Obi CJ, Cole PD, Brissett AE. Keloids: Pathogenesis, clinical features and management. *Semin Plast Surg*. 2009;23:178-84.
56. Mustoe TA, Cooter RD, Gold M. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110:560-71.
57. Blackburn WR, Cosman B. Histologie basis of keloid and hypertrophic scar differentiation. *Arch Pathol*. 1996;82:65-71.
58. Павлова М.Н. Морфогенез келоидных рубцов у ожоговых больных. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1970 [Pavlova MN. Morfogenez keloidnykh rubtsov u ozhogovykh bol'nykh. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 1970 (in Russian)].
59. Beausang E, Floyd H, Dunn K, et al. A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102:1954-61.
60. Westerhof W. CIE colorimetry. In: Ed. J Serup, GBE Jemec. Handbook of non-invasive methods and the skin. CRC Press: Boca Raton, Fla., 1995; p. 385-97.
61. Ketchum LD, Smith J, Robinson DW, Masters FW. The treatment of hypertrophic scar, keloid and scar contracture by triamcinolone acetonide. *Plast Reconstr Surg*. 1966;38(3):209-18. DOI:10.1097/00006534-196609000-00005
62. Roques C, Teot L, Frasson N, Meaume S. PRIMOS: an optical system that produces three-dimensional measurements of skin surfaces. *J Wound Care*. 2003;12:62-4.
63. Draaijers LJ, Botman YA, Tempelman FR, et al. Skin elasticity meter or subjective evaluation in scars: a reliability assessment. *Burns*. 2004;30(2):109-14. DOI:10.1016/j.burns.2003.09.003
64. Sullivan T, Smith J, Kermod J, et al. Rating the Burn Scar. *J Burn Care Rehabil*. 1990;11(3):256-60. DOI:10.1097/00004630-199005000-00014
65. Yeong EK, Mann R, Engrav LH, et al. Improved burn scar assessment with use of a new scar-rating scale. *J Burn Care Rehabil*. 1997;18:353-5.
66. Kantor J. Reliability and Photographic Equivalency of the Scar Cosmesis Assessment and Rating (SCAR) Scale, an Outcome Measure for Postoperative Scars. *JAMA Dermatol*. 2017;153(1):55-60. DOI:10.1001/jamadermatol.2016.3757
67. Singer AJ, Arora B, Dagum A, et al. Development and Validation of a Novel Scar Evaluation Scale. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(7):1892-7. DOI:10.1097/01.prs.0000282725.15511.10
68. Полукаров Н., Голубев В. Современные методы лечения патологических рубцов кожи и рубцовых осложнений. *Врач*. 2007;2:59-62.
69. Furtado F, Hochman B, Ferreira LM. Evaluating keloid recurrence after surgical excision with prospective longitudinal scar assessment scales. *JPRAS*. 2012;65(7):175-81.
70. Alster TS, West TB. Treatment of scars: a review. *Ann Plast Surg*. 1997;39(4):418-32.
71. Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped-pulsed-dye laser. *Lancet*. 1995;345(8959):1198-2000.
72. Белоусов А.Е. Очерки пластической хирургии. Т. 1. Рубцы и их коррекция. СПб., 2005 [Belousov AE. Essays on Plastic Surgery. Vol. 1. Scars and their correction. Saint Petersburg, 2005 (in Russian)].
73. Sherris DA, Larrabee WF, Murakami CS. Management of scar contractures, hypertrophic scars, and keloids. *Otolaryngol Clin North Am*. 1995;28:1057-68.
74. Berman B, Bielely HC. Adjunct therapies to surgical management of keloids. *Dermatol Surg*. 1996;22:1267-130.
75. Berman B, Bielely HC. Keloids. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:117-23.
76. Shin JY, Lee JW, Roh SG, et al. A Comparison of the Effectiveness of Triamcinolone and Radiation Therapy for Ear Keloids after Surgical Excision: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6):1718-25. DOI:10.1097/PRS.0000000000002165
77. Шафранов В.В., Резницкий В.Г. Некоторые проблемы и перспективы использования низких температур в детской хирургии. *Вестник АМН СССР*. 1984;9 [Shafranov VV, Reznitskiy VG. Nekotorye problemy i perspektivy ispol'zovaniia nizkikh temperatur v detskoj khirurgii. *Vestnik AMN SSSR*. 1984;9 (in Russian)].
78. Sproat JE, Dalcin A, Weitaue R, Roberts RS. Hypertrophic sternal scars: silicone gel sheeting versus kenalog injection treatment. *Plast Reconstr Surg*. 1992;90:988-92.
79. Friedman SJ, Butler DF, Pittelkow MR. Perilesional linear atrophy and hypopigmentation after intralesional corticosteroid therapy: Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:537-41.
80. Mann T, Scherner C, Röhm KH, Kolbe L. Structure-Activity Relationships of Thiazolyl Resorcinols, Potent and Selective Inhibitors of Human Tyrosinase. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):690. DOI:10.3390/ijms19030690
81. Mann T, Gerwat W, Batzer J, et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctly Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1601-8. DOI:10.1016/j.jid.2018.01.019
82. Arowitz C, Schoelermann AM, Mann T, et al. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1691-8.e6. DOI:10.1016/j.jid.2019.02.013
83. Krupashankar DS. IADVL Dermatosurgery Task Force. Standard guidelines of care: CO2 laser for removal of benign skin lesions and resurfacing. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*. 2008;74:61-7.
84. Weinhammer AP, Shields BE, Keenan T. Intralesional corticosteroid-induced hypopigmentation and atrophy. *Dermatol Online J*. 2020;26(1):13030/qt0b81707. PMID: 32155037.
85. Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of scars. *Dermatol Surg*. 1995;21(8):685-7. DOI:10.1111/j.1524-4725.1995.tb00270.x
86. Wittenberg GP, Fabian BG, Bogomilsky JL. Prospective single-blind, randomised controlled study to assess the efficacy of the 585-nm flashlamp pumped pulsed-dye laser and silicone gel sheeting in hypertrophic scar treatment. *Arch Dermatol*. 1999;135(9):1049-55.
87. Alster TS, Tanzi EL. Hypertrophic scars and keloids etiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:235-43.
88. Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J, et al. Optimizing Radiotherapy for Keloids: A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities. *Ann Plast Surg*. 2017;78(4):403-11. DOI:10.1097/SAP.0000000000000989
89. Van de Kar AL, Kreulen M, van Zijl PP, Oldenburger F. The results of surgical excision and adjuvant irradiation for therapy-resistant keloids: A prospective clinical outcome study. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119:2248-54.
90. Ogawa R, Mitsuhashi K, Hyakusoku H, Miyashita T. Postoperative electron-beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: Retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111:547-53.
91. De las Alas JM, Siripunvaraporn AH, Dofitas BL. Pulsed dye laser for the treatment of keloid and hypertrophic scars: a systematic review. *Expert Rev Med Devices*. 2012;9(6):641-50. DOI:10.1586/erd.12.56
92. Ellis MM, Jones LR, Siddiqui F, et al. The Efficacy of Surgical Excision Plus Adjuvant Multimodal Therapies in the Treatment of Keloids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Surg*. 2020;46(8):1054-59. DOI:10.1097/DSS.0000000000002362
93. Lawrence WT. In search of the optimal treatment of keloids: report of a series and a review of the literature. *Ann Plast Surg*. 1991;27(2):164-78. DOI:10.1097/0000637-199108000-00012
94. Clugston PA, Vistnes MD, Perry LC. Evaluation of silicone-gel sheeting on early wound healing of linear incisions. *Ann Plast Surg*. 1995;34:12-5.
95. Roderick BJ, Joyce D, Wasil K, et al. Splints and scar management for acute and reconstructive burn care. *Clin Plast Surg*. 2000;1:71-85.
96. Monstrey S, Middelkoop E, Vranckx JJ, et al. Updated Scar Management Practical Guidelines: Non-invasive and invasive measures. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(8):1017-25. DOI:10.1016/j.bjps.2014.04.011

97. Gold MH. A controlled clinical trial of topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:506-7.
98. Katz BE. Silicone gel sheeting in scar therapy. *Cutis*. 1995;56:65-7.
99. Tredget EE, Wang R, Shen Q, et al. Transforming growth factor-beta mRNA and protein in hypertrophic scar tissues and fibroblasts: antagonism by IFN-alpha and IFN-gamma in vitro and in vivo. *J Interferon Cytokine Res*. 2000;20:143-51.
100. Grandstein RD, Rook A, Flotte TJ. A controlled trial of intralesional recombinant interferon gamma in the treatment of keloid scarring. *Arch Dermatol*. 1990;126:1285-302.
101. Berman B, Dunan MR. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alpha 2b results in a selective and persistent normalization of keloid fibroblast collagen, glycosaminoglycan and collagenase production in vitro. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:694-702.
102. Goldan O, Weissman O, Regev E, et al. Treatment of postdermabrasion facial hypertrophic and keloid scars with intralesional 5-Fluorouracil injections. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32(2):389-92. DOI:10.1007/s00266-007-9109-3
103. Apikian M, Goodman G. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars. *Australas J Dermatol*. 2004;45(2):140-3. DOI:10.1111/j.1440-0960.2004.00072.x
104. Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology*. 2002;204(2):130-2. DOI:10.1159/000051830
105. Cosman B, Crikelair GF, Ju MC. The surgical treatment of keloids. *Plast Reconstr Surg*. 1961;27:335-58.
106. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg*. 1999;25:224-32.
107. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: Comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nmflashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. *Arch Dermatol*. 1992;138:1149-55.
108. Bodokh I, Brun P. The treatment of keloids with intralesional Bleomycin. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123:791-4.
109. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В., и др. Келоидные рубцы. Новые технологии лечения. Ч. 2. М.: РАЕН, 2009 [Shafranov VV, Borkhunova EN, Taganov AV, et al. Keloid scars. New treatment technologies. Part 2. Moscow: RANS, 2009 (in Russian)].
110. Цыганов Д.И. Теплофизические аспекты криохирургии. М.: РМА-ПО, 2005 [Tsyganov DI. Thermophysical aspects of cryosurgery. Moscow: RMA-PO, 2005 (in Russian)].
111. Цыганов Д.И., Шафранов В.В., Буторина А.В. Теоретические аспекты применения новых технических средств в криохирургии. *Наука и технологии в России*. 1998;6:20-1 [Tsyganov DI, Shafranov VV, Butorina AV. Teoreticheskie aspekty primeneniya novykh tekhnicheskikh sredstv v kriokhirurgii. *Nauka i tekhnologii v Rossii*. 1998;6:20-1 (in Russian)].
112. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В., Короткий Н.Г. Келоидные рубцы у детей. Руководство для врачей. М.: Династия, 2006 [Shafranov VV, Borkhunova EN, Taganov AV, Korotkiy NG. Keloid Scars in Children. A Guide for Physicians. Moscow: Dynasty, 2006 (in Russian)].
113. Rusciani L, Rossi G, Bono R. Use of cryotherapy in the treatment of keloids. *J Dermatol Surg Oncol*. 1993;19(6):529-34.
114. Пачес А.И. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи. М., 1978 [Paches AI. Cryogenic method for the treatment of head and neck tumors. Moscow, 1978 (in Russian)].
115. Рикберг А.В., Трушкевич Л.И. О возможности усиления криповреждения. В: Механизмы и криповреждения биологических структур. Киев, 1976; с. 116-8 [Rikberg AV, Trushkevich LI. About the possibility of strengthening cryopreservation. In: Mechanisms and cryopreservation of biological structures. Kiev, 1976; p. 116-8 (in Russian)].
116. Борхунова Е.Н. Особенности репаративной регенерации тканей после криодеструкции, СВЧ-криодеструкции и СВЧ-деструкции. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004 [Borkhunova EN. Osobennosti reparativnoi regeneratsii tkanei posle kriodestrutsii, SVCh-kriodestrutsii i SVCh-destrutsii. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2004 (in Russian)].
117. Sizov VM, Pechenova TN, Volodina TG, et al. Changes in the structure of postburn keloid scars before and after cryotherapy. *Vrach Delo*. 1990;(9):95-7 (in Russian). PMID: 2284788.
118. Таганов А.В. Современные технологии в лечении рубцовых гипертрофий. Экспериментальное и клинико-морфологическое исследование. Дис. д-ра мед. наук. М., 2010 [Taganov AV. Sovremennye tekhnologii v lechenii rubtsovyykh gipertrofii. Eksperimental'noe i kliniko-morfologicheskoe issledovanie. Dis. d-ra med. nauk. Moscow, 2010 (in Russian)].
119. Письменскова А.В. Лечение келоидных рубцов методом СВЧ-деструкции в дерматокосметологической практике. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010 [Pis'menskova AV. Lechenie keloidnykh rubtsov metodom SVCh-destrutsii v dermatokosmetologicheskoi praktike. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2010 (in Russian)].
120. Stewart CE, Kim JY. Application of mitomycin-C for head and neck keloids. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:946-50.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCOR.RU