

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

РИБЧИНСЬКИЙ ГОРДІЙ ОЛЕГОВИЧ

УДК: 618.19-003.92-089.168.1-089.193.4-089.844]-092

ДИСЕРТАЦІЯ
ОБГРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ
РУБЦІВ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

14.01.03 – Хірургія

медичні науки

Дисертація подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
(кандидата медичних наук)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Рибчинський Гордій Олегович

Науковий керівник

Саволук Сергій Іванович

доктор медичних наук, професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Рибчинський Г. О. Обґрунтування тактики лікування післяопераційних рубцевих деформацій молочної залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія». – Національна медична академія післядипломної освіти. – Київ, 2019.

У дисертації на основі клініко-морфологічного дослідження розглянуто сучасний стан проблеми лікування патологічних (гіпертрофічних та келоїдних) рубців молочних залоз після хірургічного втручання з приводу незлоякісної патології та запропоновано удосконалення техніки лікування вказаної патології з використанням алгоритму індивідуалізованого підходу та комбінованої малоінвазивної тактики. У роботі вивчалися результати проведення лікувально-профілактичних заходів у двох групах пацієнток. В основну групу увійшли 93 пацієнтки віком від 19 до 45 років (середній вік $28 \pm 2,6$ років), яким лікування патологічних рубців на молочних залозах проводилось за алгоритмом, розробленим дисертантом. Основна група поділялась на 2 підгрупи: у підгрупі А ($n = 40$) виконувалось хірургічне висічення та інфільтрація зони патологічного рубця розчином кортикостероїду дипроспану та лідокаїну (1:2, 0,38 мл розчину на 1 см^2 зони рубця) з використанням силіконового пластиру «Meriform» (Швеція) та компресійної терапії; у підгрупі Б ($n = 53$) здійснювали консервативне лікування з введенням дипроспану в рубець (1:2), накладанням силіконового пластиру та призначенням носіння компресійного одягу. У пацієнток групи порівняння ($n = 45$, вік 19–45 років, середній вік $30 \pm 4,3$ роки) проводилось виключно висічення рубця без профілактики повторного утворення рубця в інших медичних установах.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі уточнено особливості гістоструктури патологічних рубців в залежності від їх типів та ступеню зрілості після їх висічення, які дають змогу поліпшити

результати лікування у пацієнток з рубцями молочних залоз. Доведено, що рівні 25-гідроксикальциферолу, IL-10, PAI-1, TGF- β 1 у сироватці пацієнток відрізняються в залежності від типу рубця та динамічно змінюються (зростає рівень IL-10, знижуються рівні PAI-1, TGF- β 1) при застосуванні розробленої дисертантом схеми лікувально-профілактичних заходів, що дозволяє виділити групу ризику формування патологічного рубцеутворювання. За даними гістологічного дослідження висічених рубців визначено групи пацієнток, яким показано консервативне лікування з використанням фізіотерапевтичних методів. Науково обґрунтована доцільність поєднаного застосування хірургічного висічення патологічних рубців з введенням кортикостероїдних препаратів в тканини рубця перед накладанням швів з наступним використанням силіконового пластиру та компресійного одягу. Проведено порівняльну оцінку результатів лікування та науково обґрунтовано ефективність використання запропонованого алгоритму послідовності профілактики, консервативного та хірургічного лікування пацієнток з рубцями молочних залоз.

Практичне значення отриманих результатів полягає в можливості поліпшення віддалених результатів лікування пацієнток з рубцями молочних залоз. Запропоновано методику поєднаного застосування хірургічного висічення патологічних рубців з введенням кортикостероїдних препаратів в тканини рубця перед накладанням швів з наступним використанням силіконового покриття та компресійного одягу. Результати досліджень дають змогу виробити загальну тактику профілактики, консервативного та хірургічного лікування хворих з рубцями молочних залоз. Отримано патенти України на корисну модель № 135148 «Спосіб лікування дефектних рубців після хірургічних втручань на молочних залозах» та № 135147 «Спосіб поєднаного хірургічного лікування дефектних рубців та профілактики їх рецидиву після попередніх хірургічних втручань на молочних залозах». Результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику хірургічних відділень КМКЛ № 8 та відділу патології молочної залози Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-

діагностичного центру, що засвідчено відповідними актами впровадження, що подані в реєстр галузевих нововведень за 2019 рік.

Результати дослідження викладено у трьох розділах власних досліджень. У розділі «Матеріали і методи» представлено загальні вимоги щодо включення жінок у дослідження, клінічний перелік для скринінгу пацієнток, описані схеми лікування.

У розділі «Результати, отримані у досліджуваних групах» наведено аналіз клінічної характеристики пацієнток і тактики лікування із застосуванням економного хірургічного висічення, місцевого введення кортикостероїду з використанням силіконового пластиру і компресійної терапії. Запропонований спосіб було застосовано у 40 пацієнток підгрупи А основної групи з рубцями молочних залоз віком від 19 до 45 років. Запропонований спосіб сприяв покращенню результатів лікування рубців молочних залоз.

Консервативне лікування рубців молочних залоз застосовувалось у підгрупі Б основної групи, де вводили дипроспан у підрубцеву зону та накладали силіконовий пластр з призначенням компресійного одягу. Запропонований спосіб застосовано у 53 пацієнток з рубцями на молочних залозах, віком від 19 до 45 років.

У групі порівняння застосовувалось лише хірургічне висічення рубців в інших медичних установах. В результаті лікування в основній групі вдалося досягти утворення нормо- та гіпотрофічних рубців та попередити рецидив формування патологічних рубців. Значна кількість нормотрофічних рубців у ПГА була зумовлена саме економним висіченням наявного рубця (під ультрасонографічним контролем – розріз виконувався на межі келоїдних волокон та здорової шкіри), відповідно, меншим натягом країв перед виконанням інтрадемального шва та ефективністю застосування протирецидивних заходів. У групі порівняння в результаті застосування лише хірургічного висічення рубців станом через 1–6 місяців після лікування встановлено, що рецидив келоїдних рубців мав місце у 40 % жінок, гіпертрофічних рубців – у 44,5 % через 1 міс., а через 6 міс. – у 48,9 % та у 44,5 % відповідно. Нормотрофічні рубці у ці ж контрольні проміжки часу

констатовано у 11,1 % через 1 міс. та 6,6 % через 6 міс., а гіпотрофічні рубці при контрольному обстеженні виявлені у лише у 4,4 % пацієнток через 1 міс. У групі порівняння відмічалась велика кількість рецидивів патологічного рубцеутворення через 6 міс. (44,5 % гіпертрофічних та 51,1 % келоїдних рубців) та незначна (4,4 %) кількість формування нормо- та гіпотрофічних рубців.

Оцінюючи стан рубцевої тканини за допомогою УЗД виявили зміщення глибоких відділів дерми на 730 мкм. В зоні рубця середня ехогенність становила 60 од., що є більшим середньої ехогенності оточуючої дерми (30 од.). В зоні рубця визначались гіперехогенні (70–100 од.) поздовжні ділянки довжиною 140–450 мкм і шириною 10–60 мкм, розміщені по всій товщині дерми і підшкірної клітковини. Методом променевої діагностики встановлено, що зрілій рубцевій тканині характерно більш компактне розміщення волокон дерми, підвищення акустичної щільності, що, ймовірно, пов'язано з переважанням в структурі зрілого рубця колагенових волокон I типу. Виявлені відмінності будови рубця в залежності від терміну формування рубців. При гістологічному дослідженні видалених рубців в тканині виявляли колаген I і III типу. Келоїдні рубці характеризувалися значною васкуляризацією, щільністю мезенхімальних клітин та стоншенням епідермального клітинного шару, утворенням характерних клубків колагенових волокон. Визначено, що застосування поєднання комплексу малоінвазивного лікування рубців та протирецидивних заходів усувало проблему як келоїдних, так і гіпертрофічних рубців різного ступеня зрілості та терміну існування в місці попереднього хірургічного втручання. Автором визначено, що підхід до тактики лікування рубців має бути комплексним з урахуванням анамнезу пацієнток, а також з виділенням групи ризику рецидиву рубців та застосуванням відповідних методів щодо їх профілактики у виділеній групі пацієнток. У розділі «Аналіз і обговорення результатів дослідження» визначено, що рубці молочних залоз утворюються внаслідок сукупності патологічних процесів інших органів і систем. Таким чином, наявність рубців слід розцінювати як одну з перших ознак патології інших органів. Також, слід ретельно збирати анамнез у пацієнток перед хірургічними втручаннями на молочних залозах, акцентуючи

увагу на питаннях та дослідженнях на наявність патологічних процесів в організмі в цілому. Запропоновано проводити хірургічні втручання на молочних залозах в першу фазу менструального циклу. В цей період проліферативні процеси в залозистій тканині молочної залози знижуються. Це суттєво знижує ризик виникнення патологічного рубця.

Таким чином, отримані результати доводять ефективність застосування комбінованого алгоритму малоінвазивного лікування патологічних рубців на молочних залозах, так як даний підхід забезпечує найбільш прийнятний косметичний результат та сприяє попередженню повторного утворення гіпертрофічних та келоїдних рубців. Ізольоване хірургічне висічення рубців молочних залоз не є ефективним, так як не призводить до повної їх ліквідації. Слід комплексно підходити до підбору способів лікування рубців з урахуванням анамнезу пацієнток, наявності інфекційних ускладнень при загоюванні попередніх рубців, а також виділяти групи ризику рецидиву рубцювання та застосовувати відповідні методи щодо їх профілактики у виділеної групи пацієнток. Все це свідчить про необхідність індивідуального підходу до лікування рубців на молочних залозах у пацієнток з приводу не злоякісних хірургічних втручань вказаної області.

Ключові слова: келоїдні рубці, висічення рубця, комбіноване лікування рубця, дипроспан, гіпертрофічні рубці.

SUMMARY

Rybchinskyi G. O. Justification of the treatment tactics for postsurgical scarring deformities of the breast. – Qualification work published as a manuscript.

Dissertation thesis for obtaining the Candidate Degree in Medical Sciences (Doctor of Philosophy) on specialty 14.01.03 – Surgery. – P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, 2019.

In the dissertation, the present state of the problem of treatment of pathological (hypertrophic and keloid) scarring of mammary glands after surgical intervention on non-oncological pathology is considered and the improvement of the technique of treatment of the specified pathology based on the use of individualized approach algorithm and combined minimally invasive tactics is offered. The main group was divided into 2 subgroups: in subgroup A ($n = 40$), a surgical excision and infiltration of the scar area with diprospan and lidocaine solution (1:2, 0.38 ml of solution per 1 cm² of scar area) were performed using the Mepiform silicone patch (Sweden) and compression therapy; in subgroup B ($n = 53$), a conservative treatment was applied with the injection of diprospan into the subcutaneous zone and the imposition of a silicone patch. In patients of the control group ($n = 45$), an excision of scar defect was performed in other medical institutions without prevention of pathologic scar recurrence.

Scientific novelty of the results obtained. Morphological evaluation has proven that the use of glucocorticoids, compression bandage and silicone patches for scars less than 2 mm in width ensures a reduction in collagenogenesis, capillarogenesis and, as a result, makes it impossible to repair the defective scar. The factors that significantly influence the development and recurrence of pathological scar on mammary glands have been determined. A method of treatment with combined application of intracicatrical administration of pharmaceuticals and recurrence prevention measures, as well as a method with a combination of surgical excision of the scar with the recurrence prevention measures were developed and substantiated. An algorithm for optimal treatment of patients based on the use of surgical or minimally invasive interventions, the use of corticosteroids and silicone patches,

compression garments has been developed. An assessment of the effectiveness of the treatment and prevention measures has been performed and patient satisfaction with the results compared with the control group treated according to the standard schemes has been evaluated. The technique of combined treatment of defective scars of the mammary glands has been improved.

Practical significance of the obtained results. The developed methods of a complex treatment of the mammary gland scar defects make it possible to reduce the possibility of scar tissue development and shorten the timing of scar formation. The algorithm for the tactics of the use of complex methods of treatment of cicatricial defects of mammary glands has been developed, which, if followed, allows to reduce the pathologic scarring recurrence rate. The results of treatment of mammary gland scar deformations were improved as a high number of satisfactory results (according to doctor's and patient's evaluation) has been obtained.

The results of the study are presented in three sections of personal research. In the "Materials and methods" section, the general requirements for inclusion of women in the study, a clinical list for patients' screening are presented.

In the "Results obtained in the study groups" section, an analysis of the clinical characteristics of patients and the tactics of surgical treatment with a combination of minimally invasive interventions, silicone patches and compression therapy are given. The approbation of the offered method was performed in 40 patients of subgroup B of the main group with breast scar deformities aged 19–45 years. The method applied has contributed to the improvement of treatment results without the use of surgery.

The minimally invasive treatment of breast scar deformities along with preventive measures was applied in subgroup A of the main group. The approbation of the method was performed in 53 patients aged 19–45 years.

In the control group, a single surgical excision of scars performed in other medical institutions was studied. Here, a large number of recurrent pathological scarring (hypertrophic and keloid scars) and a small number of normal and hypotrophic scar formation were noted. A significant number of normotrophic scars in the subgroup A was achieved due to the skimpy excision of the previous scar (under ultrasonographic

control – the incision was made at the border of keloid fibers and healthy skin), and, respectively, by less tension of the wound edges before intradermal suturing. In the control group, as a result of surgical excision of the scars only, at 1 and 3 months after treatment, it was found that recurrence of keloid scars occurred in 40 % of women, hypertrophic scars – in 44.5 % after 1 month, and after 3 months – in 48.9 % and 44.5 % patients, respectively. Normotrophic scars at the above time points were observed in 11.1 % after 1 month and 6.6 % after 3 months, and hypotrophic scars at the follow-up were detected only in 4.4 % of patients after 1 month.

Section five is devoted to the analysis of early and long-term results of the treatment and prevention measures in three groups of patients. Evaluation the condition of the scar tissue with the help of an ultrasound allowed to detect displacement of deep dermis portions forward by 730 microns. In the area of the scar, the average echogenicity comprised 60 units, which is higher than average echogenicity of the surrounding derma (30 units). In the scar area, the hyperherogenic (70–100 units) longitudinal areas of 140–450 microns in length and 10–60 microns in width, located throughout the whole derma and subcutaneous tissue thickness, have been determined. The radiological examination has been established that the mature scar tissue is characterized by a more compact placement of the dermis fibers, an increase in the acoustic density, which is probably caused by the predominance of the type I collagen fibers in the mature scar structure. The differences in the scar structure depending on the time of scar formation have been determined. In the histological examination of the removed defective scar tissue, collagen I and III types have been detected. Keloides were characterized by significant vascularization, dense mesenchymal cell layer, and thinness of the epidermal cellular layer, as well as the formation of specific coils of collagen fibers. It has been determined that the use of the complex of noninvasive treatment of deformities and anti-recurrence measures eliminated the problem of hypertrophic scarring at the site of a previous surgical intervention. The author determined that the approach to the selection of methods for the treatment of scar deformities should be complex with the regard of the patient's anamnesis, as well as the allocation of risk groups for deformity relapse and the use of appropriate methods for the recurrence prevention in the selected group of patients.

In the “Analysis of the closest and long-term results of the treatment of pathological scarring of the mammary glands in the study groups” section, it has been determined that scar deformities of the mammary glands develop as a result of an influence of pathological processes of other organs and systems. Thus, the presence of defective scarring should be considered as one of the first signs of the pathology of other organs. Also, it is necessary to collect carefully the history of patients before mammary gland surgery, focusing on issues and examinations regarding the presence of pathological processes in the whole body. It is suggested to carry out surgical interventions on the mammary glands in the first phase of the menstrual cycle. During this period, proliferative processes in the glandular tissue of the mammary gland decrease. This significantly reduces the risk of keloid scarring.

Thus, the obtained results prove the efficiency of the application of the combined algorithm of the minimally invasive treatment of pathological scars on the mammary glands, as this approach provides the most acceptable cosmetic result and helps to prevent the re-formation of hypertrophic and keloid scars. Isolated surgical excision of defective scars of the breast has proved to be not effective, since it does not lead to their complete elimination. It should be comprehensively approached to the selection of scarring treatment methods with regard to the history of patients and the presence of infectious complications in healing of previous scars. It is also necessary to allocate the risk groups of scar recurrence and to apply appropriate methods for re-scarring prevention in the selected group of patients. The given data testify to the need for an individual approach to the treatment of breast scarring defects in patients after non-oncological surgical interventions on the breast.

Key words: keloid scars, excision of defective scar, combined scar treatment, diprospan, hypertrophic scars.

СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Саволук С. І. Досвід комплексного лікування пацієнтів з рубцевими дефектами, деформацією та дефектом молочних залоз унаслідок опіків / С. І. Саволук, В. С. Савчин, Г. О. Рибчинський // Хірургія України. – 2016. – № 4. – С. 94–99.

2. Саволук С. І., Рибчинський Г. О. Алгоритм лікувально-профілактичних заходів при рубцевих дефектах на молочних залозах / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Вісник морфології. – 2016. – № 2, Т. № 22. – С. 385–387.

3. Рибчинський Г. О. Деякі аспекти ведення пацієнток з рубцями молочних залоз з хронічною запальною фіброзно-кистозною мастопатією та секторальними резекціями в анамнезі / Г. О. Рибчинський // Галицький Лікарський Вісник. – 2016. – Том 23, № 3, частина 3. – С. 10–12.

4. Саволук С. І. Комплексний патогенетичний підхід до лікування та профілактики рецидивів рубців молочних залоз у пацієнток внаслідок маститів / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2017. – Вип. 28. – С. 534–540.

5. Саволук С. І. Вибір методу лікування та профілактики рубців після операцій з приводу доброякісних захворювань молочної залози / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Вісник наукових досліджень. – 2019. – № 1 (94). – С. 24–27.

6. Саволук С. І. Оптимізація лікувально-профілактичної тактики при рубцевих дефектах внаслідок операцій на молочних залозах / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. – 2019. – № 1 (85). – С. 50–54.

7. Саволук С. І. Лікувально-профілактичні технології при рубцевих дефектах молочних залоз після хірургічного лікування неонкологічних

захворювань / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Art of Medicine. – 2017. – № 2 (2). – С. 14–19.

8. Саволук С. І. Можливості імуноткоригуючого впливу в комплексному лікуванні рубців молочних залоз / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Матеріали XVII Міжнародна науково-практична конференція «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани. Електрозварювання та з'єднання живих тканин. Діабетична стопа». – Київ, 2017. – С. 42–44.

9. Пат. на корисну модель 135147 U Україна, МПК (2018) A61B 17/00. Спосіб поєднаного хірургічного лікування дефектних рубців та профілактики їх рецидивування після попередніх хірургічних втручань на молочних залозах / Рибчинський Г. О., Саволук С. І. – № u201808909; заявл. 23.08.2018; опубл. 25.06.19.

10. Пат. на корисну модель 135148 U Україна, МПК (2018) A61K 31/00. Спосіб лікування дефектних рубців після хірургічних втручань на молочних залозах / Балацький Р. О., Рибчинський Г. О., Саволук С. І. – № u201808911; заявл. 23.08.2018; опубл. 25.06.19.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

11. Рибчинський Г. О. Інноваційний неінвазивний метод лікування патологічних рубців на молочних залозах / Г. О. Рибчинський // Клінічна хірургія. – 2016. – № 10.2 (892). – С. 89. (Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії, що присвячена 80-річчю кафедри загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П. Л. Шупика: 20 жовтня 2016 року).

12. Саволук С. І., Рибчинський Г. О. Сучасні підходи в лікуванні рубців молочних залоз після мастектомії / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. – 2017. – № 1/1. – С. 89–90. (Дев'ятий британсько-український симпозиум з міжнародною участю з анестезіології та інтенсивної терапії, присвячений 60-річчю кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика, м. Київ, 19–22 квітня 2017 р.).

13. Rybchynskyy H. Costs of nonsurgical defect scars treatment scheme after surgery on mammary glands in real life practice / H. Rybchynskyy // [Матеріали конференції] ISPOR 22nd Annual International Conference, May 20–24, 2017, Boston, MA, USA.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. ПЕРЕДУМОВИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ РУБЦІВ НА МОЛОЧНІЙ ЗАЛОЗІ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ	23
1.1. Актуальність проблеми наявності рубців на молочних залозах	23
1.1.1. Історія лікування рубців.....	23
1.1.2. Економічні аспекти лікування рубців.....	24
1.1.3. Медико-соціологічні аспекти хірургічного лікування рубців на молочних залозах	25
1.1.4. Патогенетичні механізми формування рубців.....	26
1.2. Традиційні методи усунення рубців на молочній залозі.....	36
1.2.1. Хірургічне лікування патологічних рубців	36
1.2.2. Гібридне або поєднане лікування.....	37
1.2.3. Консервативна терапія рубців	38
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1. Загальна характеристика дизайну та груп дослідження.....	47
2.2. Методи дослідження.....	61
2.2.1. Метод клінічного спостереження	61
2.2.2. Лабораторні методи	62
2.2.3. Інструментальні методи дослідження	62
2.2.3.1. Ультразвукове дослідження молочних залоз.....	63
2.2.3.2. Ультразвукове дермасканування	64
2.2.3.3. Гістологічне та морфометричне дослідження рубця	65
2.2.3.4. Імуногістохімічне дослідження рубця.....	65

2.3. Методи обстеження пацієнток та оцінки результатів проведених лікувально-профілактичних заходів	66
2.3.1. Карта обліку пацієнта.....	66
2.4. Методи лікування патологічних рубців у групах.....	66
2.5. Статистичний метод	67
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ, ОТРИМАНІ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ПІДГРУПАХ ТА ГРУПІ ПОРІВНЯННЯ	68
3.1. Результати лікування пацієнток досліджуваних підгруп	68
3.2. Результати лікування пацієнток групи порівняння.....	77
РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ МІЖ ДОСЛІДЖУВАНОЮ ГРУПОЮ ТА ГРУПОЮ ПОРІВНЯННЯ.....	80
4.1. Порівняння клінічних результатів між групами.....	80
4.2. Порівняння імунологічних та імуногістохімічних даних у групах	88
4.3. Складання алгоритму ефективного лікування рубців молочних залоз	93
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	97
ВИСНОВКИ	102
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	105
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	106
ДОДАТКИ.....	119

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ПГА	–	підгрупа А
ПГБ	–	підгрупа Б
РД	–	рубцева деформація
POSAS	–	Patient and Observer Scar Assessment Scale – «Шкала об'єктивної і суб'єктивної оцінки рубця»
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ЦД	–	цукровий діабет
ФКМ	–	фіброзно-кістозна мастопатія
ЖКХ	–	жовчнокам'яна хвороба
ВМС	–	внутрішньоматкова спіраль
ПГЕ	–	простагландин Е
ПГФ	–	простагландин F
TGF- β 1	–	трансформуючий фактор росту бета 1
РАІ-1	–	інгібітор активатора плазміногену 1
IGF-I	–	інсуліноподібний фактор росту I
ГЕ	–	гематоксилін/еозин

ВСТУП

Актуальність теми. Проблеми пластики молочних залоз при їх рубцевій деформації є одними з найактуальніших у галузі реконструктивно-відновної хірургії сьогодення [1, 2]. Набуті дефекти молочних залоз, особливо у жінок молодого та середнього віку, призводять до помітних змін у психосоматичному статусі та обмеження соціальної інтеграції [3, 4, 5]. Враховуючи високе різноманіття та поширеність патологій молочної залози, на даному органі часто виконуються первинні та повторні хірургічні втручання. Окрім того, щорічно у світі на 12 % зростає кількість естетичних операцій, таких як ендопротезування молочних залоз, одномоментна мастопексія з ендопротезуванням, редукційна мамопластика. Щороку кількість пластичних операцій на молочних залозах за естетичними показами збільшується, і їх метою є ліквідація або корекція косметичного недоліку [6]. Однак, незважаючи на впровадження нових методів та технологій втручань, а також велику кількість операцій, що виконуються хірургами різного ступеня кваліфікації, кількість ускладнень і незадовільних результатів лікування у віддалений період зростає і сягає 30 % [7, 8]. Стандартне лікування рубцевих деформацій молочних залоз полягає у їх видаленні та ушиванні рани. Використання сучасних досягнень у лікуванні патологічних рубців (гіпертрофічних або келоїдних), а саме: компресія, реконструктивно-пластичні операції, косметичні процедури (дермабразія, лазер та інша) не призвело до суттєвого покращення результатів, що й спонукало науковців до розробки інноваційних принципів лікування пацієнтів з патологічними рубцями та активного впровадження лікувально-профілактичних заходів для уникнення повторних рецидивів нових патологічних рубців [9, 10]. Утворення рубця – це наслідок пошкодження цілості тканин, який залежить від глибини та площі пошкодження шкіри, особливостей перебігу ранового процесу, наявності супутньої патології, порушень мікроциркуляції та місцевої гемодинаміки, генетичної схильності до підвищеного утворення рубцевої тканини тощо. Рубцеві дефекти молочних

залоз спотворюють контур грудей, порушують розподіл паренхіми та/або зумовлюють зміщення сосково-ареолярного комплексу, що призводить до значної асиметрії відносно контралатеральної неушкодженої залози [11, 12]. Метою реконструктивної операції є естетична реконструкція ураженої залози та відновлення максимальної симетрії між двома молочними залозами. Це забезпечує пацієнтці кращий зовнішній вигляд та підвищує самооцінку [13, 14]. Не існує єдиного підходу лікувально-профілактичних заходів стосовно рубцевих деформацій молочних залоз, а літературні дані щодо впливу способів ліквідації вказаних деформацій на якість життя є суперечливими. Зазначена проблема потребує подальшого аналізу, систематизації та вдосконалення існуючих методик.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри хірургії та судинної хірургії «Обґрунтування тактики лікування післяопераційних рубцевих деформацій молочної залози» з державним реєстраційним номером 0119U102840 та терміном виконання 2015–2019 рр. Тема дисертаційного дослідження «Патогенетичне обґрунтування хірургічної пластики дефектних рубців після операцій на молочних залозах» була затверджена на засіданні вченої ради НМАПО імені П. Л. Шупика 12 листопада 2014 р. (протокол № 9). Відповідно до зауважень рецензента назва теми кандидатської дисертації Рибчинського Г. О. була змінена на наступну - «Обґрунтування тактики лікування післяопераційних рубцевих деформацій молочної залози» і затверджена на засіданні вченої ради НМАПО імені П. Л. Шупика 18 квітня 2018 р. (протокол № 4).

Проведення дисертаційного дослідження схвалене Комісією з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (протокол № 10 від 06 жовтня 2014 року та протокол № 7 від 07.10.2019 року).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих з рубцевими деформаціями молочних залоз після хірургічних втручань, шляхом

удосконалення існуючих та розробки нових підходів комплексного консервативного та хірургічного лікування.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз та визначити можливі етіологічні фактори та причини формування рубцевих деформацій на молочних залозах після оперативних втручань;

2. Вивчити динаміку змін рівнів серологічних показників 25-гідроксикальциферолу, IL-10, PAI-1, TGF- β 1 та визначити групи ризику формування патологічного рубцеутворення у пацієнтів з рубцевими деформаціями молочних залоз в залежності від типу та ступеню зрілості рубця.

3. Дослідити морфологічні особливості рубців у пацієнток з рубцевими деформаціями молочних залоз в залежності від їх типу та ступеню зрілості та в процесі їх лікування;

4. Обґрунтувати оперативно-тактичні прийоми та розробити алгоритм послідовності комплексної профілактики та лікування пацієнток з рубцевими деформаціями молочних залоз з врахуванням функціонально-естетичних порушень та морфологічних характеристик рубців.

5. Вивчити результати клінічної ефективності запропонованого профілактичного та комплексного лікування пацієнток з рубцевими деформаціями молочних залоз.

Об'єкт дослідження: рубцеві деформації молочних залоз після хірургічних втручань з приводу не злоякісної патології.

Предмет дослідження: комплексне комбіноване лікування рубцевих деформацій молочних залоз після операцій з приводу не злоякісної патології.

Методи дослідження:

загальноклінічні (лабораторні, інструментальні); клінічне спостереження за пацієнтами; визначення рівня 25-гідроксикальци-феролу, IL-10, PAI-1, TGF- β 1 у сироватці; ультрасонографія; морфологічний метод; оцінка суб'єктивних та об'єктивних результатів лікування (шкала POSAS); статистичний метод.

Наукова новизна одержаних результатів

У дисертаційній роботі уточнено особливості гістоструктури патологічних рубців в залежності від їх типів та ступеню зрілості, що вперше дало змогу за їх допомогою довести ефективність лікування пацієнток з рубцевими деформаціями молочних залоз.

Вперше доведено, що рівні 25-гідроксикальциферолу, IL-10, PAI-1, TGF- β 1 у сироватці пацієнток корелюють з типом рубця та динамічно змінюються (зростає рівень IL-10, знижуються рівні PAI-1, TGF- β 1) при застосуванні розробленої дисертантом схеми лікувально-профілактичних заходів, що дозволяє виділити групу ризику формування патологічного рубцеутворювання.

Науково обґрунтована доцільність поєднаного застосування хірургічного висічення патологічних рубців з введенням кортикостероїдних препаратів в тканини ранового дефекту перед накладанням швів з наступним використанням силіконового пластиру та компресійного одягу.

Вперше науково обґрунтовано та доведено клінічну ефективність лікування (малоінвазивного або хірургічного – залежно від ширини основи рубця) та застосування протирецидивних заходів (поєднання кортикостероїдів з силіконовим пластиром та компресійним одягом) у пацієнток з келоїдними рубцями з терміном існування від 6 до 18 місяців.

Вперше доведено клінічну ефективність проведення раннього хірургічного лікування незрілого гіпертрофічного рубця шириною понад 2мм з інтраопераційним застосуванням розчину дипроспану з лідокаїном в тканину країв рани.

Вперше проведено порівняльну оцінку результатів лікування та задоволеності пацієнток з рубцевими дефектами на основі поєднання критеріїв оцінки лікарем і пацієнтом, а також науково обґрунтовано ефективність використання запропонованого алгоритму профілактики, консервативного та хірургічного лікування пацієнток з рубцевими деформаціями молочних залоз.

Практичне значення отриманих результатів полягає в можливості поліпшення віддалених результатів лікування пацієнток з рубцевими деформаціями молочних залоз.

Запропоновано методику поєднаного застосування хірургічного висічення патологічних рубців у пацієнток з введенням кортикостероїдних препаратів в краї ранового дефекту перед накладанням швів з наступним використанням силіконового покриття та компресійної білизни.

Результати досліджень дали змогу розробити загальну тактику профілактики, консервативного та хірургічного лікування хворих з рубцевими деформаціями молочних залоз.

Отримано два патенти України на корисну модель № 135148 та № 135147.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику хірургічних відділень КМКЛ № 8 та відділу патології молочної залози Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, що засвідчено відповідними актами впровадження, що подані в реєстр галузевих нововведень за 2019 рік.

Особистий внесок здобувача. Автор разом із науковим керівником обрав тему дисертації, сформулював мету та завдання дослідження, визначив шляхи розв'язання поставлених задач, види та обсяг досліджень, критерії оцінки отриманих результатів. Здобувачем особисто проводилось обстеження та лікування пацієнтів, формування груп клінічного дослідження, пошук і аналіз наукової літератури та патентної інформації за темою, узагальнення та статистична обробка результатів клініко-лабораторного та інструментального дослідження. Дисертант самостійно проводив клінічне дослідження та особисто виконував оперативні втручання. Дисертант є основним автором або співавтором патентів, наукових публікацій за темою дослідження. Автор особисто написав усі розділи дисертації, сформулював узагальнення та висновки.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи викладені на III Прикарпатському хірургічному форумі 20–21 жовтня 2016 року, у тезах для конференції «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії, що присвячена 80-річчю кафедри загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П. Л. Шупика» (20 жовтня 2016 року),

представлені на Дев'ятому британсько-українському симпозиумі з міжнародною участю з анестезіології та інтенсивної терапії, присвячений 60-річчю кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика (м. Київ, 19–22 квітня 2017 р.), у матеріалах XVII Міжнародної науково-практичної конференції «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани. Електрозварювання та з'єднання живих тканин. Діабетична стопа» (Київ, 2017), на міжнародній конференції ISPOR 22nd Annual International Conference Research (20–24 травня, 2017; Бостон, США).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, з них 7 статей у наукових фахових та наукометричних виданнях України та 4 – у матеріалах конференцій. Отримано 2 патенти на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Основний текст дисертаційної роботи викладений на 144 сторінках друкованого тексту, написана за класичним типом, складається з вступу, огляду літератури, характеристики об'єктів та методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження у підсумках, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Список літератури включає 131 джерело (27 кирилицею та 104 латиницею); ілюстрована 15 таблицями та 42 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ПЕРЕДУМОВИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ РУБЦІВ НА МОЛОЧНІЙ ЗАЛОЗІ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ

1.1. Актуальність проблеми наявності рубців на молочних залозах

1.1.1. Історія лікування рубців

Згідно сучасних даних питання рубцевих деформацій, а також рубців взагалі датується ще 3 тисячоліттям до нашої ери в письмових згадках давньоєгипетської медицини. Такі грецькі і римські письменники, коментатори та історики як Гомер, Манефон, Геродот, Страбон, Пліній та Климент Александрійський згадують в своїх рукописах єгипетську медицину, де вказують на важливу роль рубців і шрамів в повсякденному житті вищих чинів влади. У роботах також розповідається про пошуки способів боротьби з косметичними дефектами шкіри [15]. Згідно історичних згадок давні єгиптяни добре володіли технікою хімічного піллінгу для лікування рубців. Вони застосовували різні кислоти, бальзами, масла у своїх процедурах [16]. В середині XX ст. С. Монах зробив детальний опис лікування рубців з використанням трихлороцтової кислоти. Гістологічне дослідження шкіри пацієнтів після такої шліфовки провів Б. Аїрес у 1962 році [17]. В 70-х роках цей спосіб набув великих масштабів після оголошення результатів лікування піллінгом цілого ряду дерматологів, серед яких Р. Луїс, І. Кохен та ін. На сьогоднішній день цей спосіб застосовується при середньому піллінгу в різній комбінації з іншими агентами в дермато-косметологічній практиці, в тому числі й при лікуванні рубців.

Компресійний спосіб лікування рубців бере свій початок ще з 16 століття, коли він був вперше запропонований, але у зв'язку з відсутністю досліджень щодо його ефективності, не набув широкого вжитку. Лише в 1970 році, коли було констатовано задовільні віддалені результати, цей спосіб швидко набирає популярності у лікуванні та профілактиці рубців. Застосовувались спеціальні тиснучі кліпси, тиснучі пов'язки, туге бинтування, підтримуючі пов'язки. Таким

чином, починаючи з 70-х років XX ст. цей спосіб набирає широкого застосування і стає стандартом лікування у багатьох медичних установах [18–19].

Завдяки сміливим крокам американського дерматолога Уайта, в 1899 році було виконано ряд лікувальних процедур рідким азотом у лікуванні шкірних новоутворів, в тому числі келоїдних рубців. Це стало початком застосування кріотерапії, який застосовують дотепер [20].

З середини 60-х років XX ст бере свій початок внутрішньорубцеве введення кортикостероїдів – дипроспан, кенолог-40, та ін. Дані засоби стали препаратами вибору у лікуванні рубців. Їх застосування і досі залишається базисним у лікуванні келоїдних та гіпертрофічних рубців [21].

Цікаво зауважити, що випадкове відкриття інтерферону Н. Іссаком та Дж. Ліндеманом, які були співробітниками Лондонського національного інституту вірусології, у 1957 році дали початок його застосуванню в лікуванні рубців. Механізм його дії полягає в інгібуванні росту фібробластних клітин, і не допускає розростання сполучної тканини [22–23].

Понад 40 років застосовується лазерне випромінювання у лікуванні рубців, яке за цей час істотно вдосконалилось. Суттєвим нововведенням є втілення імпульсного режиму в лазеротерапії що дозволяє зруйнувати цільову ділянку з меншими втратами [24, 25].

На початку 80-х років почали застосовувати силіконові гелі та пластини у лікуванні рубців. По сьогоднішній день цей спосіб є препаратом вибору у лікуванні свіжих рубців [26].

Серед всіх існуючих способів також важливе значення в лікуванні рубців надається рентгенотерапії, СВЧ-терапії, фізіотерапевтичні процедури (електрофорез лідази та інших ферментів), а також хірургічне лікування рубців.

1.1.2. Економічні аспекти лікування рубців

Насьогодні економічна складова набуває все більшої ролі в досягненні естетичної досконалості. В залежності від вираженості рубців, давності, розмірів та індивідуальних особливостей організму лікування патологічного рубця триває декілька сеансів, і не завжди один метод забезпечує задовільний

ефект. Іноді виникають ще гірші деформації ніж до початку лікування, особливо при застосуванні виключно хірургічного способу, чи, наприклад, дермабразії. Для пошуку ефективного методу часто необхідно застосовувати різні технології окремо та в комбінації, що зумовлює додаткові витрати на підбір оптимального способу лікування [27].

1.1.3. Медико-соціологічні аспекти хірургічного лікування рубців на молочних залозах

Молочні залози в будь-які часи були важливим атрибутом позитивного самосприйняття у жінок. Спотворення основних складових їх форми, а саме: травми, оперативні втручання, які призводять до розвитку патологічних рубців шкіри, погіршують якість життя пацієнтки не менше, ніж втрата функцій органів. Патологічні зміни молочної залози у вигляді рубців сьогодні впливають не тільки на здоров'я жінки, а, в першу чергу, на її психологічний стан. Особливе значення тут має і неефективність численної кількості процедур та різновидів самостійних способів боротьби з рубцями молочних залоз, які часто стають тригером патогенетичного запуску каскаду реакцій колагеногенезу [28].

У світі, за даними різних авторів від 4 до 10 % пацієнтів схильні до утворення келоїдних і гіпертрофічних рубців [29, 30]. Розростання рубцевої сполучної тканини та утворення рубців є природною відповіддю організму на пошкодження. Рубець – це результат заміщення власних тканин шкіри на сполучну (або рубцеву), що становить щільне сполучнотканинне утворення, яке виникає внаслідок регенерації тканин в результаті різних травматичних пошкоджень, де основним структурним елементом є колагенові волокна [31]. Сьогодні, використовуючи напрацьовані наукові дослідження можна охарактеризувати та узагальнити внутрішню будову рубцевих змін шкіри.

1.1.4. Патогенетичні механізми формування рубців

За даними групи авторів, загоєння рани включає в себе наступні етапи: запалення і епітелізація; формування «молодого» рубця; утворення «зрілого» рубця; завершальна трансформація [32, 33].

Слід зазначити, що існує дві фази ранового процесу: судинна і клітинна. Спочатку відбувається міграція клітин через стінку судин. При цьому спостерігається інфільтрація тканин нейтрофільними лейкоцитами, моноцитами і лімфоцитами. Медіатори запалення забезпечують збільшення проникності стінки судин. Макрофаги елімінують велику кількість мертвих клітин. Слід згадати, що до їх компетенції відноситься також і видалення патогенних мікроорганізмів. Саме макрофаги секретують фактори посилення проліферації фібробластів і синтезу колагену. В свою чергу, фібробласти переміщуються до ранової поверхні разом з ростом судин. Власне вони відмежовують лейкоцитарний вал, не виходячи за межі здорової тканини. Між фібробластами утворюються тонкі цитоплазматичні тяжі, які з'єднують клітини одна з одною. Таким чином, утворюється фібробластичний синцитій. У фібробластичні шари вростають новостворені судини. Формується грануляційна тканина. Це – молода сполучна тканина. Саме вона і заповнює поступово рановий дефект [34–36].

Якщо розглядати будову келоїдного рубця на мікроскопічному рівні, то можна описати його будову наступним чином. Сполучна тканина таких рубців рихла. Вона містить колагенові фібрили різного діаметру. Найтонші містяться біля клітинної біомембрани. Про тривалий термін росту та незакінченість процесу фіброгенезу свідчить наявність тонких фібрил. Згадуючи саме келоїдні рубці, слід зауважити, що для них характерним є мукоїдне та фібриноїдне набухання, які мають місце при стромально-судинному порушенні обміну білка [37, 38].

При гістологічному дослідженні рубців визначено, що келоїдні рубці характеризуються значною васкуляризацією. Характерна також значна щільність мезенхімальних клітин та стоншення епідермального клітинного шару, утворення характерних клубків колагенових волокон [39].

Патогенез утворення рубця починається з моменту травматичного пошкодження тканини. Наприклад, після хірургічного втручання рубець починає збільшуватись в розмірах внаслідок посилення продукції IgE. Змінюється концентрація кальцію. Відбувається посилення дегрануляції

тканинних базофілів з викидом простагландинів ПГЕ та ПГF при напруженому стані ендокринної системи. Далі ПГЕ і ПГF разом із стероїдними гормонами наднирників та гіпофізу запускають генетичний код фібробластів, які ініціюються функціонально активними сполуками макрофагів. Результатом цього є помилки в кодуванні рибосомального синтезу білка. Замість однієї амінокислоти в склад білка рибосома включає іншу (аргінін замість цистеїну). Так створюється ланцюг з порушеним порядком і кількістю амінокислот [40].

Згідно даних ряду публікацій, розкриття аномальних генів, які продукують нові типи білку, є наслідком порушення реакцій між внутріклітинним кальцієм, калієм та натрієм і, можливо інших металів. Тут же вказується і на те, що в рубцях виявлявся II і VII тип та зі зміненим амінокислотним складом колаген I та III типу [41, 42]. В нормі найпоширенішими видами колагену, наявними в дермі, є колаген I типу (80 %) і III тип (20 %). У шкірі синтез колагену здійснюється фібробластами, а генами, відповідальними за вироблення колагену типу I, є COL1A1, розташований на хромосомі 17 (кодує ланцюг $\alpha 1$ (I)), і COL1A2, розташований на хромосомі 7, (кодує $\alpha 2$ (I) ланцюг). Синтез колагену III типу кодується геном COL3A1, розташованим на хромосомі 2. Ряд сигнальних шляхів, такі як MAP-кіназа та NF-kB, індукують синтез колагену шляхом гідроксилування та глікозилування проколагену. Пізніше відбувається екскреція проколагену в позаклітинне середовище шляхом екзоцитозу, де протеолітичні ферменти відщеплюють C та N кінцеві пропептиди, перетворюючи проколаген у тропоколаген. Потім фібрили тропоколагену зв'язуються між собою, утворюючи колагенові фібрили, які формують колагенові волокна. Колаген першого типу вважається зрілим колагеном, оскільки він є гетеротримером, що складається з двох однакових ланцюгів $\alpha 1$ (I) та одного $\alpha 2$ (I), відповідальних за міцність тканин. Колаген III типу - незрілий колаген; це гомотример, що складається з трьох ланцюгів $\alpha 1$ (III), синтезованих на ранніх стадіях загоєння. У келоїдних рубцях зазвичай відмічається збільшення загальної кількості колагену з переважанням колагену III типу [43]. У тканині келоїду відзначають підвищену експресію

мРНК для TGF- β зі зниженням експресії IFN- γ , IFN- γ R1 та IL-10; при цьому, експресія TNF- α суттєво не відрізняється від такої у нормотрофічних рубців.

Виділяють чотири основні стадії формування рубця: I стадія - епітелізації (2–2,5 тижня); II стадія - набухання (3–4 тижні); III стадія – ущільнення (2–3 тижні); IV стадія - розм'якшення (3–4 тижні) [77].

Для підтримання нормального процесу загоєння необхідний баланс про- та протизапальних цитокінів. TNF- α , що відіграє важливу роль при ранньому процесі загоєння шкіри, викликає пригнічення синтезу колагену фібробластами та індукцію ферментів, які деградують колаген. Слід згадати, що під час загоєння рани і формування рубця внаслідок хірургічної травми відбувається блокада апоптозу фібробластів та колагенолізу [44].

Ще одним важливим моментом, який має місце при утворенні рубців, є порушення рецепторної взаємодії між клітинами, що беруть участь в загоєнні рани.

Згідно твердженню Lu F. та співавт., 2009 р., велике значення має поверхневий рецепторний апарат фібробластів у формуванні келоїдних та гіпертрофічних рубців. При індукуванні апоптозу фібробластів посередником є поверхневий рецептор Fas. На відміну від гіпертрофічних, фібробласти келоїдних рубців є нечутливими до індукторів апоптозу [45].

Поряд із цим, є дані, які вказують на те, що в патогенезі рубців важливе значення має порушення взаємодії між опасистими клітинами, моноцитами та фібробластами на фоні місцевої та загальної сенсibiliзації. У цьому випадку простагландин-E та простагландин-F відіграють основну роль у порушенні функції взаємодії циклічних нуклеотидів мембран фібробластів. Цей процес має місце при сенсibiliзації зруйнованими тканинами [46]. Тим не менше, ряд авторів стверджують, що під час характерного наслідку хронічного запалення – активації опасистих клітин, відбувається стимуляція триптазою синтетичної активності фібробластів, а триптаза – це фермент гранул власне опасистих клітин, який призводить врешті до зростання синтезу колагену I типу. Власне цей процес і пояснює причину появи великої кількості опасистих клітин у тканині при рубцях. Однак, слід зазначити, що має місце певний сумнів, чи ріст

рубця спричиняє місцеве накопичення мастоцитів, чи збільшення популяції опасистих клітин спричиняє розростання сполучної тканини [47].

Розвиток келоїдних рубців частково пов'язаний з фазою менструального циклу на момент хірургічного втручання. Рекомендується проводити хірургічні втручання на молочних залозах в першу фазу менструального циклу. В цей період проліферативні процеси в залозистій тканині молочної залози знижуються [48]. Це, на думку авторів, суттєво знижує ризик виникнення келоїдного рубця. Тим не менше, як вважають інші автори, операції, проведені в кінці менструального циклу значно знижують ризик виникнення грубої рубцевої тканини [49].

Системоутворюючим фактором є формування патологічних функціональних змін організму із включенням в нього вегетативної нервової, судинної, ендокринної системи з органами-мішенями. Широкий спектр проліферативних і регресивних змін тканин молочної залози призводить до формування ненормальних співвідношень епітеліального і сполучно-тканинних компонентів молочної залози. Зрозуміло, що молочна залоза є залозистим гормоночутливим органом, який розвивається і функціонує під дією цілого комплексу гормонів. Більшість морфологічних змін у тканині молочної залози контролює естрадіол, який стимулює диференціювання, проліферацію і розвиток епітелію протоків молочної залози, стимулює васкуляризацію і збільшує гідратацію сполучної тканини залози. Надлишок естрадіолу в тканинах молочної залози супроводжується набряком і гіпертрофією внутрішньодолькової сполучної тканини.

В свою чергу, прогестерон гальмує мітотичну активність епітеліальних клітин молочних протоків, перешкоджає збільшенню проникності капілярів, зумовленого естрогенами і зменшує набряк сполучнотканинної стромы [50].

Разом з тим доведено, що формування рубців за патологічним типом вивчена недостатньо. Встановлено, що виникнення, наприклад, келоїдного рубця може не залежати від техніки операції. Однак, успіх будь-якого виду і способу лікування визначається не тільки досконалою технікою виконання, але й умінням попередити виникнення ускладнень у вигляді рубців.

Сьогодні можна виділити такі типи патологічних рубців: атрофічні, гіпертрофічні і келоїдні. Очікуваний наслідок травматичного дефектного пошкодження шкіри залежить від багатьох факторів, а саме: глибини та площі пошкодження шкіри, терміну перебігу ранового процесу, зниження імунітету, мікроциркуляції та місцевої гемодинаміки, генетичної схильності до підвищеного утворення рубцевої тканини, наявності різної коморбідної патології та ін. [51, 52].

Класично рубці поділяються на нормотрофічні, атрофічні, гіпертрофічні та келоїдні. Однак, на сьогоднішній день немає однозначної класифікації рубців, в тому числі диференціації гіпертрофічних та келоїдних рубців. У літературі невелика кількість публікацій вказує на структурні та функціональні відмінності між нормотрофічними, гіпертрофічними та келоїдними рубцями. Хоча зрозуміло, що така відмінність існує як на тканинному, так і на клітинно-молекулярному рівні [53, 54].

У дослідженні А. Б. Шехтера, А. Е. Гуллера розділяють поняття «клінічний тип рубця» (атрофічний, нормотрофічний, гіпертрофічний) та «вид рубцевої тканини», яка нараховує 4 види: фіброзно-змінену дерму, нормотрофічну, типову і вузлову гіпертрофічну, келоїдну. Також акцентується увага на те, що найважливішим фактором, що впливає на зовнішній вигляд рубця є кількісне співвідношення фіброзно-зміненої дерми та гіпертрофічної рубцевої тканини.

Таким чином, вище зазначена класифікація дає змогу оптимізувати підхід до визначення найбільш ефективних методів профілактики та лікування рубців, враховуючи та впливаючи на їх клінічні та морфологічні особливості [55].

Враховуючи зазначені класифікації, можна, в певній мірі, оптимізувати та визначитись з найбільш ефективними методами профілактики та лікування рубців, впливаючи на патогенетичні ланки їх формування.

Слід зазначити що проблема рубців немає єдиного чинника і як правило є наслідком змін в цілому організмі пацієнтки.

Ряд науковців вважають, що наявність тривалих інфекційних процесів спричиняє надлишкове рубцювання, яке триває завдяки постійній стимуляції

запальних клітин. Також порушується природний механізм загоєння рани. В тому числі гіпоксія, яка має місце при цьому, порушує ауторегуляторні механізми синтезу сполучної тканини. Слід зазначити, що при дослідженні якості післяопераційних рубців спостерігається кореляція між концентрацією гормонів наднирників, зокрема кортизолу, та утворенням нормотрофічного рубця. На відміну від здорових осіб, при спадковій схильності до келоїдних рубців характерною ознакою є різке зниження на 8–12 тижднів після загоєння рани рівнів 11-ОКС у крові. Ендокринологічні та аутоімунні порушення, в комплексі з нестачею таких мікроелементів як цинк, мідь, магній, залізо, кобальт а також аскорбінової кислоти, сприяють хронізації процесу загоєння рани та утворенню рубця [10, 56].

Дисгормональні мастопатії, як правило, є наслідком порушення функцій цілої низки ендокринних залоз. За патологічним станом молочних залоз можна запідозрити патологію залоз внутрішньої секреції [57].

Слід зазначити, що молочна залоза є органом-мішенню, будучи в прямій залежності від функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної та гонадної систем. Її будова зумовлює вплив на тканину молочної залози множинних факторів та, як наслідок, дуже вразлива на ризик виникнення в ній рубців після таких операцій, як, наприклад, секторальних резекцій, чи пластичних операцій. Щодо даної тематики в літературі описуються протиріччя, в тому числі і щодо оптимального періоду менструального циклу для проведення хірургічного лікування [58].

Властивості функціонування колагену мають одну з важливіших ролей у формуванні рубців. В нормальних умовах існує кількісний баланс між синтезом і розпадом колагену. Келоїд і гіпертрофічний рубець при гістологічному дослідженні характеризується надлишковим відкладанням колагену, що свідчить про прискорений синтез останнього. В келоїді міститься багато води і розчинного колагену. Слід зазначити, що в культурі клітин фібробласти в гіпертрофічному рубці або шкірі продукуються в набагато меншій кількості в порівнянні з фібробластами келоїдного рубця. Також має місце збільшена

продукція цитокінів цими клітинами в порівнянні з нормальними фібробластами [59].

У процесі біодеградації нативного колагену залучено багатокаскадний процес, що складається з етапів протеолізу, який є специфічним для цього білка. При цьому, різні типи колагену і модифікації їх фібрил проявляють диференційовану стійкість до одних і тих же ферментів в аналогічних умовах. Таким чином, початок біодеградації колагену запускається спонтанним посттрансляційним внутріклітинним протеолізом, що доказаний для фібробластів, остеобластів, хондроцитів, який ймовірно локалізований в кінцевих відділах ендоплазматичної сітки і в кінці цитоплазми, що межує з пластинчастим комплексом. Цим шляхом, деградується близько 17 % проколагену. Тим не менше, в цьому явищі толерантність клітині енергетично вигідніша за рестрикцію неспецифічного протеолізу [60]. Слід зазначити, що при спонуканні синтезу патологічної неспіралізованої форми колагену, особливо при дефіциті вітаміну С, підвищенні температури, рівень посттрансляційної деградації проколагену суттєво збільшується у порівнянні з рівнем при утворенні повноцінного проколагену. Наступним етапом колагенового протеолізу є його внутрішньоклітинна біодеградація. Тут слід зауважити, що від колагенів IV, V і VI типів телопептидази не відщеплюються і вони агрегуються в сітки та інші структури, залишаючись проколагенами. Згадуючи колагенази, слід акцентувати увагу на наступному факті. Колагенази, що здатні деградувати конкретний тип колагену, в залежності від своїх конкретних властивостей, містяться в ряді клітин, тканинах і рідинах організму у вигляді латентного ензиму – зимогену в активній формі, і зв'язані з колагеном або білком-інгібітором. Спільною властивістю колагеназ є прояв активності при $pH = 7,0-9,0$, а також у більшості випадків у відсутності їх накопичення в синтезуючій клітині. Колагенази є цинк-залежними металоензимами, які активізуються в присутності кальцію. Їх не інгібують речовини, що блокують серин і протеази сульфгідрильного типу, але інгібують агенти, що здатні активувати цинк. Таким чином, в цьому процесі відбуваються і реакції, при яких тканинні колагенази розщепляють нативний колаген в ділянці потрібної

спіралі на 2 частини – 25 % і 75 % довжини молекули. Термолабільні фрагменти, що утворилися, деспіралізуються та утворюють 3 окремі желатинові ланцюги. Таким чином вони стають доступними для дії желатиназ та неспецифічних екзо- та ендопротеаз. На морфологічному рівні відбувається набряк, розрихлення збільшення пікринофілії, деполімеризації позаклітинної деградації колагенових фібрил, що супроводжується фрагментацією та лізисом. Важливе значення у процесі взаємодії колагену і колагенази мають специфічні і неспецифічні інгібітори колагеназ [61, 62]. Тут же слід згадати і про регуляцію тканинних колагеназ, яка відбувається за участі процесів на рівні синтезу проколагеназ, їх упаковки, секреції та активації в позаклітинному просторі. Слід зазначити, що ряд захворювань, спричинених генетичним дефектом молекули колагену може призвести до аномальних властивостей сполучнотканинної моделі і зміни процесів його біодеградації. Сюди відноситься варіанти синдрому Елерса-Данлоса, Марфана, Вернера, прогерію, неповноцінний остеогенез та ін.

До келоїдних та гіпертрофічних рубців у деяких пацієнтів є схильність. Причиною цього є процес надмірного депонування колагену. Для келоїду характерний тривалий перебіг, з частими рецидивами, при чому більших в розмірі за попередні після їх висічення, у порівнянні з гіпертрофічними [63]. У келоїді містяться предомінантні типи колагену (I та III тип) та незначна кількість IV та V типу. У звичайній шкірі дорослої людини присутні зв'язки колагену I типу, тоді як II типу – у 20 разів менше. В келоїді синтезується у 20 разів більше колагену ніж у здоровій непошкодженій шкірі також його кількість в 3 рази вища ніж в гіпертрофічному рубці [64].

В літературі неодноразово згадується про особливості патоморфологічного розвитку сполучної тканини келоїдів. Згідно з цими твердженнями вони поділяються на дві групові ознаки. Перша – це своєрідна послідовність дозрівання фібробластів, стабільність у молекулярній та субмолекулярній будові колагенових фібрил. Другою групою ознакою є функціонально активні фібробласти у великій кількості та редукція функціональних капілярів, поліобласти та гігантські клітинні форми у сполучній тканині,

відсутність еластичних волокон та плазматичних клітин у периваскулярних інфільтратах [65–66].

Найхарактернішою складовою келоїдних рубців є функціонально – активні фібробласти з добре розвинутим пластичним комплексом та гранулярно-ендоплазматичним ретикуломом. Дозрівання келоїдного рубця може продовжуватись до 18 міс. [67].

Говорячи про ендокринну систему, слід звернути увагу на те, що патологія щитовидної залози, а саме її гіперфункція, має негативний вплив на діяльність кори наднирників. Це призводить до порушення нормального функціонування специфічної адаптації організму. Цей процес забезпечується діяльністю двостороннього зв'язку: лімбічна система – гіпоталамус – гіпофіз – щитоподібна залоза/наднирники. Хоча, при розладах центральної нервової системи, порушення у цьому двосторонньому ланцюгу можуть бути і без участі порушень щитовидної залози [68].

Гормони наднирників суттєво впливають на розвиток сполучної тканини. Пацієнти, схильні до утворення келоїдів, в найближчі 2–3 міс після повного закриття ран або вже в період реконвалесценції, при дослідженні можуть мати знижений рівень 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС) в крові, в порівнянні з плазмою крові здорової людини. Тому, інтенсивність секреції кортизолу в крові залежить від розвитку сполучної тканини в келоїдних рубцях. Це призводить до послаблення інгібуючого впливу цього гормону на фібробласти. Таким чином, загальна і специфічна регуляція характеристик сполучної тканини в келоїдних рубцях змінюється впливом локальних факторів. У зв'язку з відсутністю в тканині рубця, що формується, плазматичних клітин і лімфоцитів, у ній відбувається накопичення продуктів клітинного обміну. Вони, в свою чергу, стимулюють активність фібробластів і порушують утворення антитіл [69].

У регуляції фіброзу тканин велику роль відіграє трансформуючий фактор росту β (ТФР- β). Утворення рубців індукують фракції ТФР $\beta_{1,2}$. Протирубцеві властивості має ТФР- β_3 . Синтезується ТФР β нейтрофілами, лімфоцитами, макрофагами, епітелієм, фібробластами. Відразу при ураженні ТФР- β виходить із гранул тромбоцитів. Він може самостійно регулювати свою експресію. Ефект

від ТРФ- β залежить від того, чи наявні на клітинах рецептори до нього а також від кількості виділеної фракції [70].

При склеродермії, фіброзі тканин та цирозі печінки характерним є підвищення рівня тромбоцитарного фактору росту (PDGF). Він є сильним мітогеном сполучної тканини. Також PDGF стимулює таксис фібробластів, гладеньких міоцитів, нейтрофілів та макрофагів, посилює продукцію фібронектину та гіалуринової кислоти [71].

Є літературні дані і про те, що причиною виникнення рубців шкіри є порушення в системі обміну та функції матричних металопротеїназ [72].

На думку ряду авторів, немалу роль у виникненні рубців має гіпоксія [73]. Власне біоенергетична гіпоксія призводить до зменшення насичення киснем патологічних ділянок, при якій має місце порушення метаболізму тканин та деструкції біологічних клітинних мембран. Таким чином гіпоксія спричиняє хаотичний неконтрольований синтез колагену. Це притаманно просторовій будові сполучної тканини келоїдних рубців.

Ряд авторів пов'язують виникнення рубців з екзо- та ендогенним оксидом азоту. Останній має виражений вазодилатуючий ефект. Він утворюється внаслідок окиснення умовно незамінимих амінокислоти аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти – цитруліну, процесом, каталізатором якого є NO-синтаза (NOS). У зв'язку з актуальністю цього механізму, було проведено і надалі залишається актуальним розшифрування міжклітинної комунікації та регуляції метаболізму клітин.

L-аргінін – це замінима амінокислота для дорослих. Власне аргінін приймає безпосередню участь в синтезі сечовини а також у процесах азотистого обміну. Для дітей – вона незамінима. Вона входить до складу білків та протамінів, та гістонів.

Таким чином слід зазначити, що гіпоксія спричиняється збільшенням продукції NO в організмі внаслідок виникнення токсичної вільнорадикальної сполуки – пероксинітриду (ONOO). Вазодилатація, яка характерна при надлишковій кількості NO призводить до його дифузії із ендотелію до сусідніх гладком'язових клітин стінки судин, активації в них цГМФ, що в свою чергу,

призводить до зниження іонів кальцію в цитозолі клітини та послабленні зв'язку між міозином та актином [74].

1.2. Традиційні методи усунення рубців на молочній залозі

Згідно літературних даних, існують різноманітні способи ліквідації рубцевих деформацій (РД) – медикаментозні, фізіотерапевтичні, хірургічні, комбіновані.

1.2.1. Хірургічне лікування патологічних рубців

В разі застосування хірургічного методу, слід диференційовано підходити до лікування РД. Після видалення гіпертрофічного рубця розташованого непаралельно ліній Лангера – застосовують Z-подібну пластику. У 50–100 % випадків хірургічного висічення келоїдних рубців виникають рецидиви [75].

Лікування рубців – дуже серйозне і відповідальне завдання для лікаря. Перш за все, слід враховувати основні засади перед хірургічним лікуванням РД. Так, висічення келоїдів та гіпертрофічних рубців потрібно здійснювати лише після їх повного загоєння, тобто через 12–18 міс., в окремих випадках дозрівання келоїдного рубця може тривати до кількох років [76].

Продовжуючи деталізацію хірургічного лікування РД, слід згадати і пластичну методику. Вона включає в себе місцеві пластичні прийоми, такі як пластика зустрічними трикутними лоскутами, шкірна пластика лоскутами на ніжці та інші. Таким чином хірургічні методики пластичного лікування РД включають в себе основне завдання – це висічення РД та щільне співставлення країв рани із дотриманням правил розрізів, які мають бути максимально паралельно наближені до ліній Лангера. Лінії Лангера – це лінії на поверхні шкіри, що вказують напрям її розтягнення. Уникнення надмірного стискання країв рани для профілактики порушення трофіки клаптів шкіри мають неабияке значення в комплексі заходів, спрямованих на оптимізацію загоєння ран. Доцільне також застосування по мірі необхідності пошарового зашивання рани. З профілактичною метою для уникнення рубців автор А. А. Тимофеев,

рекомендує забезпечувати максимальну іммобілізацію рани, використання атравматичних голок, та відповідного шовного матеріалу [76].

1.2.2. Гібридне або поєднане лікування

Таке лікування включає в себе висічення, компресійні пов'язки, кріохірургію, лазерну терапію, променеву терапію, введення місцево кортикостероїдів в зону РД, лікування інтерфероном, місцеві мазі та інші методики, що впливають на синтез колагену.

Просте висічення келоїдного рубця супроводжується рецидивом у 80 % випадках, заявляють A. P. Sclafani et al [77]. Згідно статистики у 12.5 % пацієнтів відзначено рецидив після висічення рубця з наступною променевою терапією. У 33 % пацієнтів автори відзначають рецидив після операції та введення стероїдів.

На думку Barreiros et al. найпоширенішим методом лікування РД, в т.ч. келоїдних рубців є хірургічне видалення з подальшою Z-пластикою. До цієї методики в сучасних умовах додалися ще гормонотерапія, післяопераційні компресійні методики а також променева терапія [78].

При виборі тактики лікування келоїдних рубців великих розмірів, першим етапом має бути хірургічне лікування. При цьому можна використовувати автотрансплантат на живлячій ніжці шкірно-підшкірного клаптя.

В залежності від форми гіпертрофічних та келоїдних рубців застосовують хірургічне висічення РД, та, при потребі, наступна його дермабразія – механічна глибока шліфовка рубця [79].

В літературі описані випадки коли після висічення келоїдних рубців, які були досліджені гістопатологічно, рану закривали пошарово або проводили пересадку шкіри. Наступним етапом всі пацієнти отримували рентгенотерапію 3 рівними частинами сумарною дозою 1500 рад. Ці ж автори, R. N. Ollstein et al. (1981), проводили перше опромінення через декілька годин після операції, а інші з 2–3 денним інтервалом [80–82]. Цікаво описані результати цього дослідження. Під спостереженням пацієнти були 1–2 роки. Рецидиви були

у 21 % випадків після висічення келоїдних рубців. В цей же час, у 75 % рецидиви були в перший рік після висічення рубця.

1.2.3. Консервативна терапія рубців

Одним із різновидів консервативного лікування РД є методика дермабразивного зчищення рубців до рівня оточуючої шкіри. Вона бере свій початок ще з 1976 року, коли в літературі з'явилися дані про дослідження його ефективності. Отже, після дермабразії рубця – механічного шліфування рубця, при якому видаляється епідерміс та поверхневий шар дерми, а це призводить до наступної епітелізації – його поверхню закривалося розщепленим шкірним клаптом [83]. Але, навіть незважаючи на модернізацію цієї методики до середини 80-х років, вона так і не знайшла широкого застосування у світі [84–85].

Захисне покриття гелем силікону пропонують використовувати М. Н. Gold et al. (2001) [86]. Суть методу наступна. Для лікування свіжих та тривало існуючих гіпертрофічних та келоїдних рубців пропонується наносити шар гелю силікону.

В літературі згадується про спосіб закриття рани після видалення келоїдного рубця епітеліальним трансплантатом. Позитивний результат спостерігався у 75 % пацієнтів протягом 5 років [87].

Для профілактики надмірного розростання колагену та попередження виникнення гіпертрофічних рубців після видалення рубця було запропоновано використовувати декоративну сережку еластичного тиску. Її застосовували через 2 тижні після висічення келоїдного рубця. Її необхідно носити від 4 до 6 місяців. Автори дійшли висновку, що легкий та постійний тиск є ефективним засобом попередження рецидиву келоїдного рубця після його висічення. Термін спостереження компресійного способу складав 12–15 місяців [88].

Часто в літературі зустрічається метод введення стероїдів всередину РД. Він залишається основою профілактики і лікування келоїдних та гіпертрофічних рубців, а також є профілактикою їх рецидивів [89]. Y. C. Kaub et al (1997) стверджують, що кортикостероїди активують та посилюють дію

колагенази. Стероїди викликають деградацію колагену. Вони також збільшують кількість його розчинної фракції [90].

Такі гормони як тестостерон, тиреоїдний та паратиреоїдний гормони посилюють активність колагеназ і посилюють позаклітинну деградацію колагенових фібрил. Хоча, інсулін, соматомедин, що стимулюють мітози, та ряд факторів росту, навпаки, посилюють колагенове фіброзування [60]. Отже, процес біодеградації колагену можна розділити на 3 етапи: внутрішньоклітинна – посттрансляційна біодеградація частини повноцінного проколагену, яка передує його секреції; позаклітинна – специфічна деструкція; та неспецифічний протеоліз специфічно розщеплених молекул колагену.

В результатах досліджень *in vitro* констатується, що інтерферони α , β і γ зменшують продукцію келоїдальними фібробластами колагену I, III і VI типу. Інтерферон α і β також зменшують продукцію фібробластами глікозаміногліканів. Інтерферон γ , навпаки, стимулює продукцію глікозаміногліканів. Інтерферон α , β і γ підвищують активність колагенази [91, 92]. Згідно досліджень, вони констатують, що інтерферон γ модулює шлях p53, завдяки індукуванню апоптоз-зв'язуючих генів. Як передбачається, мутації цього білка призводять до гіперпроліферації, в результаті чого, можливо, і відбувається утворення келоїдного рубця.

Післяопераційне додаткове введення інтерферону alfa-2b також згадується в літературі. Так, в дослідженнях B. Berman, F. Flores (1998) повідомляють, що при простому хірургічному лікуванні рецидиви зустрічались в 51.1 % випадків, при лікуванні інтерфероном alfa-2b рецидив був у 18.7 % хворих. Контрольна група складалась з 43 пацієнтів, які мали тільки висічення рубця [93].

В дослідженні Zhang Z. et al. вводили ацетат триамсинолону в порожнину рани зразу після видалення рубця. Це сприяло зниженню про- α_1 мРНК колагену I типу, в порівнянні з ділянкою шкіри, не міченої глюкокортикоїдом. Таким чином введення ацетату триамсинолону в рану безпосередньо після видалення РД сприяє низькорівневій регуляції експресії гену колагену I типу [94].

Поширеним методом лікування РД, а саме келоїдних та гіпертрофічних, є променева терапія рентгенівським спектром. Цей метод має більш виражений ефект в профілактичних цілях ніж в лікувальних. Механізм дії полягає в набуханні та руйнуванні колагенових волокон та фібробластів, що продукують колаген, в яких появляються дистрофічні зміни – вакуолізація, розпад клітин. Тут же має місце і зменшення кількості молодих фібробластів [95].

Ряд авторів стверджують, що висічення і раннє післяопераційне опромінення ефективне в лікуванні келоїдних рубців. К. О. Sallstrom et al. (1989) також публікують дані своїх пацієнтів (124 особи) через 24 год. після хірургічного видалення келоїдного рубця, яким проводили рентгенотерапію. Наявність рубця констатувалась протягом двох років. Оцінка результатів проводилась через 6 і 24 міс. після завершення лікування. Таким чином, добрі і відмінні результати виявились у 72 % пацієнтів, у 31 % – була гіперпігментація, у 15 % – телеангіектазії [96].

Хороші косметичні результати в світовій літературі зустрічаються при використанні компресійних методів. Тривалий тиск на рубцевий дефект самостійно чи після скарифікації або видалення РД мають позитивний ефект на формування останнього. При цьому найбільше зниження кількості фібробластів відзначали на 6–8 місяць після процедур. Слід зазначити, що використання цих методів у лікуванні саме гіпертрофічних рубців давало найкращий результат, особливо великих за площею [97–99]. Що стосується даної методики, має значення ще і той факт, що, дослідивши рівень сили тиску, що спричиняється на поверхню РД, вчені дійшли наступних результатів. Застосування жорстких шин та пов'язок на рубцях, які знаходяться під тиском 30 мм. рт. ст., показали, що клітинна дегенерація була значно більшою, ніж при вдвічі меншому тиску на РД, який, імовірно, для клітин є критичним [100]. Тим не менше, сучасні дослідження вказують, що оптимальною силою для тиску на рубець є показник, більший за 24 мм. рт. ст на 1 см², більш того, деякі автори рекомендують тиск у 40 мм. рт. ст, і то, не менше ніж 6 міс, 24 год на добу. До того ж, перебування без пов'язки не повинно перевищувати 30 хв на добу [101]. Hoffmann et al., (2013) доводить нестачу рідини у келоїдному рубці, який знаходиться під

тиском, а це, в свою чергу, призводить до стабілізації лаброцитів, знижує швидкість виникнення нових судин, збільшує секрецію гепарину, що на біохімічному рівні пояснюється зменшенням надходження в рубець α -2-макроглобуліну [102].

Ще одним із методів, скерованих на усунення келоїдів, є післяопераційне локальне опромінення тканин в ділянці швів Ir^{192} . Статистично констатовано, що із 30 пролікованих пацієнтів, які були під спостереженням від 6 до 24 міс., було лише 5 рецидивів. Автори заявляють, що ефективність даної методики полягає в меншому променевому навантаженні ніж при звичайній поверхневій променевій терапії, а також меншій частоті рецидивів [103].

Чергові позитивні результати відзначають при лікуванні 554 пацієнтів з 855 келоїдними рубцями [104]. Застосовувалась внутрішньотканинна місцева терапія Ir^{192} . При висіченні рубця без подальшого лікування рецидиви відзначали у 50–80 % пацієнтів. При застосуванні негайного внутрішньотканинного введення ізотопу, рецидиви зустрічались лише у 21 % випадків. Таким чином добрі результати виявились у 75 % випадків.

Одним з методів, що дали добрі результати були післяопераційні опромінення 4MeV електронним опроміненням, яке проводилось протягом трьох днів дозами 15 і 18 Gy. Автори K. Misuhashi, T. Miyashita (2003) проводили дослідження протягом 6 років у 110 пацієнтів із 139 келоїдними ділянками. Опромінення проводили після висічення РД та накладання швів. Таким чином ефективність даної терапії в середньому становила 84.2 % [105].

Кріотерапія – розпилення рідкого азоту з мінімальним ураженням здорової шкіри. Механізм дії низьких температур наступний – після кріотерапії настає відторгнення некротизованих тканин. Наступним етапом іде очищення рани та її епітелізація з утворенням гладких рубців, які мало відрізняються кольором від оточуючих тканин [106]. Розміри рубців порівнювали до, та через 1 міс. після кріообробки. Дослідження включало 17 пацієнтів. Незважаючи на те, що лише 2 рубці суттєво зменшились в розмірах, рецидивів протягом року не відмічалось [107].

Наступне дослідження базувалося на даних лікування 65 келоїдних рубців різних розмірів і тривалості їх існування. Протягом 17–24 місяців спостережень не виявлено жодного рецидиву. Повне вирівнювання рубця констатовано в 73 % випадків. Більшість із них мали строки виникнення до 2 років. Погіршення було лише в 9 % випадків. Побічна дія – відмічена лише ділянками гіпопигментації. Таким чином, роботи L. Rusciani et al. (2006) вказують на те, що кріотерапія ефективна і характеризується низьким ризиком рецидиву [108].

Wesley, Kassim et al. рекомендують введення солей тріамцинолону безпосередньо в рану в разі висічення РД [109-110]. Інсуфляцію тріамцинолону в зрілі рубці проводили шляхом підшкірного введення голки паралельно шкірі з наступним введенням препарату під час її виймання. 1 мл суспензії вистачало на 6 см² поверхні шкіри. Рекомендована методика є ефективною для рубців площею до 20 см² слід зазначити, що при цьому, ряд авторів рекомендують спочатку висікати келоїдні рубці, а потім контролювати їх ін'єкціями препарату [89, 111]. При цьому зрілі келоїдні рубці практично безболісні і такі процедури здебільшого не потребують анестезії.

Ще одним методом в лікування РД, а саме келоїдів, є застосування ультразвуку. Використовуються при цьому деструктивні дози ультразвукової частоти [112, 113]. Також було виявлено добрий ефект, хоч і не стійкий, при застосуванні димексиду – який розм'якшував дефектні келоїдні та гіпертрофічні рубці. Автори вважають, що їх ефект може спричинятись активізацією місцевих протеолітичних ферментів [114].

Сірководневі ванни рекомендуються в поєднанні зі зрошенням у концентрації газу в 100 мг/л протягом 15 хв. Рекомендують до 15 процедур з поступовим збільшенням концентрації до 150 мг/л. Цей же спосіб можливий і при лікуванні застарілих РД [115, 116].

До лікувальних методів також відносять скловидне тіло, лідазу, алое, ФіБС. Та найбільш лізуючу дію сполучної тканини та колагену має терилітин – фермент, виділений з *Aspergillus terreus* [117]. Його вводили за допомогою електрофорезу в келоїдний рубцевий дефект – 0,05–0,2 мА на 1 см² 15–20 хв.

12–15 сеансів для келоїду до 1 року існування. Курс повторювали через 2–3 тижні. Рубець ставав м'якшим, пропадав свербіж. У терилітіна був визначений деполімеризуючий вплив на глікозаміноглікани або мукополісахариди рубців.

До аплікаційних засобів відноситься і препарат Imiquimod (Aldara) у вигляді 5 % крему. Це місцевий імуномодулятор, який здатний до стимуляції інтерферону та лейкоцитів в місці його аплікації (А. А. Тимофеев 2008). Доказана його ефективність у профілактиці РД – келоїдів та гіпертрофічних рубців. Він може використовуватись також у поєднанні з інтерфероном [34]. Автор також рекомендує застосування гомеопатичних комплексних препаратів, які мають виражену протизапальну, антиоксидантну, антитромботичну, гемостатичну, імуномодулюючу, регенеруючу та знеболюючу дію.

Препарат бетаметазону дипропіонат та динатрію фосфат також застосовуються для лікування патологічних рубців завдяки своїй протизапальній та протиалергічній дії. Глюкокортикоїдні мазі теж мають неабиякий попит [118].

Силіконовий гель та силіконові гелеві пластини застосовують для розм'якшення, сплюснення та зменшення гіперемії РД. Препарати гіалуронідази вводяться поблизу місця ушкодження або під рубцево-змінені тканини [102].

В поєднанні одночасного застосування кортикостероїдів, 5-фторурацилу або інших методів лікування також дають задовільний результат у боротьбі з РД у поєднанні з імпульсним лазером. Добрі результати публікуються із застосуванням інтерферону альфа-2b та культивованих епітеліальних автотрансплантатів [119].

Застосування вуглекислого лазера не увінчалось успіхом, оскільки майже у всіх пацієнтів відмічались рецидиви [120]. Однак, D. L. Henderson et al., 1984, при лікуванні келоїдних та гіпертрофічних рубців із застосуванням аргонного та вуглекислого лазера констатують задовільні результати [121].

Ефективною є і методика розтягнення тканин, яка застосовується для заміщення шкірних дефектів в пластичній хірургії. Ним почали користуватися в другій половині XX ст. [123, 124]. Цей метод дав змогу закривати дефекти тканинами, близькими по гістологічній будові, структурі та текстурі а це значно

покращило косметичний ефект втручання. При застосуванні методу розтягнення тканин формуються нові судини і судинні зв'язки. Це зумовлюється як самим розтягненням і ростом судин, так і ішемізацією розтягнутих тканин. Важливою перевагою цього способу є: по-перше більша стійкість розтягнутих лоскутів до ішемії, та, по-друге, підвищення рівня їх життєздатності [123]. Тим не менше, ускладнення цієї методики варіюють в межах 30 %.

До механічних впливів на профілактику утворення РД також можна віднести метод дерматотонії. Суть способу полягає у вакуумному масажі, або депресомасажі – це рефлекторний вплив вакуумом в пульсуючому режимі [34]. Даний метод забезпечує гіперваскуляризацію в тканинах, збагачує тканини киснем, має дефіброзуючу властивість, покращує локальний обмін речовин та місцевий кровообіг в ділянці РД. Завдяки депресомасажу відбувається покращення лімфодренажу який забезпечує краще виведення токсинів, зайвої рідини та продуктів життєдіяльності клітин. Це, в свою чергу забезпечує профілактику запуску патологічних процесів як в обміні речовин так і в створенні генетичних дефектів новостворених клітин, з яких буде формуватись рубець.

До консервативних методів лікування РД шкіри відносять препарат «ферменкол» [124]. Клінічно було констатовано виражений ефект лікування рубців – зменшення їх щільності встановлено через 3–4 тижні після початку їх терапії. Дещо пізніше зменшувалась висота РД. Так, в процесі лікування, параметри гідратації рубцевої тканини наближались до таких здорової шкіри відповідної локалізації.

За даними К. Г. Абалмасова, М. А. Погодиної та співавт, 2007), для великих за площею РД на молочних залозах у зв'язку масивною зоною ушкодження передопераційно призначався 1.5 % розчин деринату. Проводили TRAM – реконструкцію на судинній ніжці пошкодженої молочної залози. Поверхня рубців оброблялась маззю Кератан з лідазою. З метою покращення мікроциркуляції в донорських і реципієнтських зонах проводили курс до- та післяопераційної терапії екзогенним оксидом азоту (NO) отриманого з допомогою апарату «Плазон» [125].

Застосування методу внутрішньої вогнищевої апаратної кріодеструкції рідким азотом описано І. В. Куценко у 2010 році. Таким чином дія холодогену на тканини спричиняє некроз судин мікроциркуляторного русла та фібробластів. Але, зважаючи на дані ряду авторів некробіотичні зміни в більшості випадків поширюються не на всю товщину РД. Імовірно, саме тому відбуваються подальші їх рецидиви [126].

С. В. Маль та співавтори пропонують використання ФІБС. ФіБС – це засіб, який регулює метаболічні процеси, стимулює обмін речовин, підвищуючи резистентність та фізіологічні функції організму, прискорює процеси регенерації та ін. Суть методики полягає у виправленні та зближенні країв рубця шляхом інфільтрації ФІБС-новокаїнового розчину протягом 4–6 діб, що забезпечує успішні результати [127].

О. А. Жернов, О. І. Осадча та співавтори. (2011) пропонують використання крему «Карипаїн» та гелю «Карипаїн ультра» в лікуванні післяопераційних РД. Констатується особливо висока ефективність у фазі запально-продуктивного росту рубцевої тканини. Дія препаратів покращує тканинно-клітинну взаємодію, що зменшує вираженість місцевих та загальних запальних реакцій. Вказується на обмеження Карипаїном формування патологічної рубцевої тканини шляхом її перебудови під час синтезу та ущільнення колагенових волокон [128].

Ю. Г. Барановський, 2010 р., опромінював келоїдний рубцевий дефект на стадії формування з третьої доби після операції трьома курсами пристрою «Біоптрон», що дало можливість знизити частоту рецидивів при його застосуванні на 35 % [129].

Враховуючи вищесказане, проблема РД та їх усунення на сьогодні зберігає свою актуальність. Утворення РД генетично детерміновано і тісно пов'язано з порушенням нейрогуморальної функції організму. Тому важливо ґрунтовно зрозуміти місцеві імунологічні зміни в ділянках післяопераційних РД, а також можливості та обмеження застосування локальних фармакологічних середників, а також нехірургічних методів, таких як

дистанційна та локальна радіоактивна терапія, лазерні промені та кріотерапія, компресійна тактика та ін.

На сьогодні не використовується прогнозування появи РД, що дало б змогу уникнути провокуючих факторів та застосувати найбільш ефективний метод лікування післяопераційних РД молочних залоз.

Слід наголосити, що стандартизованого шляху ліквідації та профілактики рецидиву РД досі не розроблено. Незважаючи на численність винаходів та їх впровадження у повсякденну практику дерматологів та косметологів, не існує єдиного ефективного способу лікування РД молочних залоз, а також єдиного профілактичного способу щодо попередження їх повторного утворення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика дизайну та груп дослідження

Робота виконувалась протягом 2013–2019 рр. на клінічній базі кафедри хірургії та судинної хірургії НМАПО імені П. Л. Шупика хірургічного відділу № 2 КМКЛ № 8 та відділу патології молочної залози Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру.

В основу роботи покладено комплексний аналіз результатів проведення лікувально-профілактичних заходів двом основним підгрупам пацієнток та лише хірургічного висічення без профілактичних заходів – у групі порівняння (ретроспективно-проспективне дослідження з адаптивним дизайном). У дослідження були включені 138 осіб жіночої статі з уже наявними рубцевими деформаціями молочних залоз внаслідок хірургічних втручань. Пацієнтки розподілялись у групи методом адаптивної рандомізації.

Термін існування патологічного рубця від моменту його появи до початку лікування складав від 3 місяців до 10 років.

У роботі вивчались результати проведення лише лікувальних (хірургічних) – група порівняння, та лікувально-профілактичних заходів у двох основних підгрупах пацієнток. В основну групу увійшли 93 пацієнтки віком від 19 до 45 років (середній вік $28 \pm 2,6$ років), яким лікування рубців на молочних залозах проводилось за алгоритмом, розробленим дисертантом.

До початку проведення лікувально-профілактичних заходів усім пацієнткам у доступній формі, через інформовану згоду, було роз'яснено мету дослідження, методи лікування, можливі ускладнення, потенційні користь і ризик, можливі очікувані результати та переваги, пов'язані з участю в дослідженні. Після оформлення письмової інформованої згоди на участь у дослідженні жінку включали в ту чи іншу основну підгрупу. Дослідником гарантувалось збереження конфіденційності. Особиста інформація про пацієнтку, дані, зібрані під час дослідження, кодувались. Гарантувалось, що

ім'я пацієнтки не з'явиться в публікаціях або доповідях, які міститимуть інформацію про результати цього дослідження. Отриману інформацію обробляли в електронному вигляді або вручну, результати дослідження аналізували за допомогою статистичних методів. Пацієнтка мала право дізнатися у лікаря, які дані було зібрано про неї та для чого вони потрібні, а також ознайомитись з інформацією про себе та провести власну корекцію цих даних. Участь у цьому дослідженні була повністю безоплатною. Пацієнткам також було роз'яснено, що рішення про їх участь або неучасть у даному дослідженні на будь-якому етапі його виконання жодним чином не позначиться на їх подальшому лікуванні.

Критеріями включення пацієнток у основну групу та групу порівняння були:

- наявність рубця на молочній залозі після операцій або косметичних процедур (наприклад випалювання або замороження шкірних незлоякісних утворів в ділянці грудей);
- згода пацієнтки на проведення їй хірургічного лікування або включення її у групу порівняння;

– відсутність у пацієнтки протипоказів до дослідження.

Критеріями виключення пацієнток із дослідження були:

- вагітність;
- підозра на злоякісні захворювання;
- хронічні захворювання нервової системи;
- хронічні захворювання кровоносної системи;
- системні шкірні захворювання;
- серцева та ниркова недостатність;
- психічні захворювання;
- пацієнтки, які часто і багаторазово підлягали пластичним операціям та потенційно не викликали довіри щодо можливості дотримання всіх рекомендацій лікаря;
- наявність шкідливих звичок (наркоманія);
- шкірні захворювання;

- відмова від участі в дослідженні на будь-якому етапі;
- переїзд на інше місце проживання.

У даній роботі використовували як ретроспективні, так і проспективні дані пацієнток, які лікувались з приводу рубцевих деформацій молочних залоз. Ретельно збирався анамнез пацієнток на наявність патологічних процесів організму в цілому, проводились діагностичні дослідження перед маніпуляціями на молочних залозах.

Впродовж дослідження результати ефективності лікування фіксувались лікарем і самим пацієнтом. Використовували опитувальник POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) – «Шкала об'єктивної і суб'єктивної оцінки рубця» [131].

Вид пацієнтки до операції, передопераційна розмітка, етапи втручання, ускладнення, найближчі та віддалені результати фіксувались на цифрову фотокамеру.

Дизайн ретроспективно-проспективного дослідження включав дві групи, у які пацієнтки розподілялись методом нерівномірної (адаптивної) рандомізації.

В основну групу увійшли 93 пацієнтки віком від 19 до 45 років (середній вік $28 \pm 2,6$ років), яким лікування рубців на молочних залозах проводилось за алгоритмом, розробленим дисертантом. Основна група поділялась на 2 підгрупи: у підгрупі А ($n = 40$) виконувалось хірургічне висічення з наступною інфільтрацією тканин країв рани розчином дипроспану та лідокаїну, використанням силіконового пластиру «Meriform» (Швеція) та одночасним застосуванням компресійної терапії; у підгрупі Б ($n = 53$) здійснювали консервативне лікування з введенням розчину дипроспану та лідокаїну в тканини країв рубця та одночасним накладанням силіконового пластиру «Meriform» (Швеція) та одночасним застосуванням компресійної терапії. Розчин дипроспану розводили у співвідношенні 1:2 з розчином 2 % лідокаїну. У пацієнток групи порівняння ($n = 45$, вік 19-45 років, середній вік $30 \pm 4,3$ роки) проводилось виключно висічення рубця без застосування протирецидивних заходів в інших медичних установах.

Розподіл келоїдних та гіпертрофічних рубців (діагноз встановлювався на основі патогістологічного заключення після аналізу трепанобіоптатів ділянок рубців на базі гістологічної лабораторії Львівського державного регіонального лікувально-діагностичного центру, «Західноукраїнської гістологічної лабораторії» та лабораторії «Сіті Доктор») у групах був наступним (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл морфотипів рубців у групах дослідження до лікування

Групи пацієнток	Типи патологічних рубців
Основна підгрупа А (ПГА): 40 пацієнток	Келоїдні рубці – 17 жін 42,5 % Гіпертрофічні – 23 жін 57,5 %
Основна підгрупа Б (ПГБ): 53 пацієнтки	Келоїдні рубці – 22 жін 41,5 % Гіпертрофічні – 31 жін 58,5 %
Група порівняння 45 пацієнток	Келоїдні рубці – 21 жін 46,7 % Гіпертрофічні – 24 жін 53,3 %

Як видно у таблиці 2.1, статистичних відмінностей за кількістю кожного морфотипу рубця у групах до лікування визначено не було. За абсолютними числами відмічалась більша кількість гіпертрофічних рубців у кожній групі, однак статистично достовірної різниці між частотою морфотипів патологічних рубців не виявлено.

Розподіл всіх 138 обстежених жінок згідно вивчення їх анамнестичних даних представлено на рис. 2.1.

Згідно рис. 2.1. видно, що більшість пацієнток в анамнезі мали хірургічні втручання з приводу видалення фіброаденом (54 особи, 39 %). У 34 жінок (24 %) первинно виконувалось розкриття маститу, у 27 осіб (19 %) – секторальні резекції з приводу фіброзно-кистозних мастопатій та у 25 осіб (18 %) – причиною звернення були рубцеві деформації внаслідок косметичних процедур. Сюди входили також пацієнтки які пройшли процедури шліфовки рубцевих деформацій без застосування протирецидивних заходів в інших лікувальних установах.

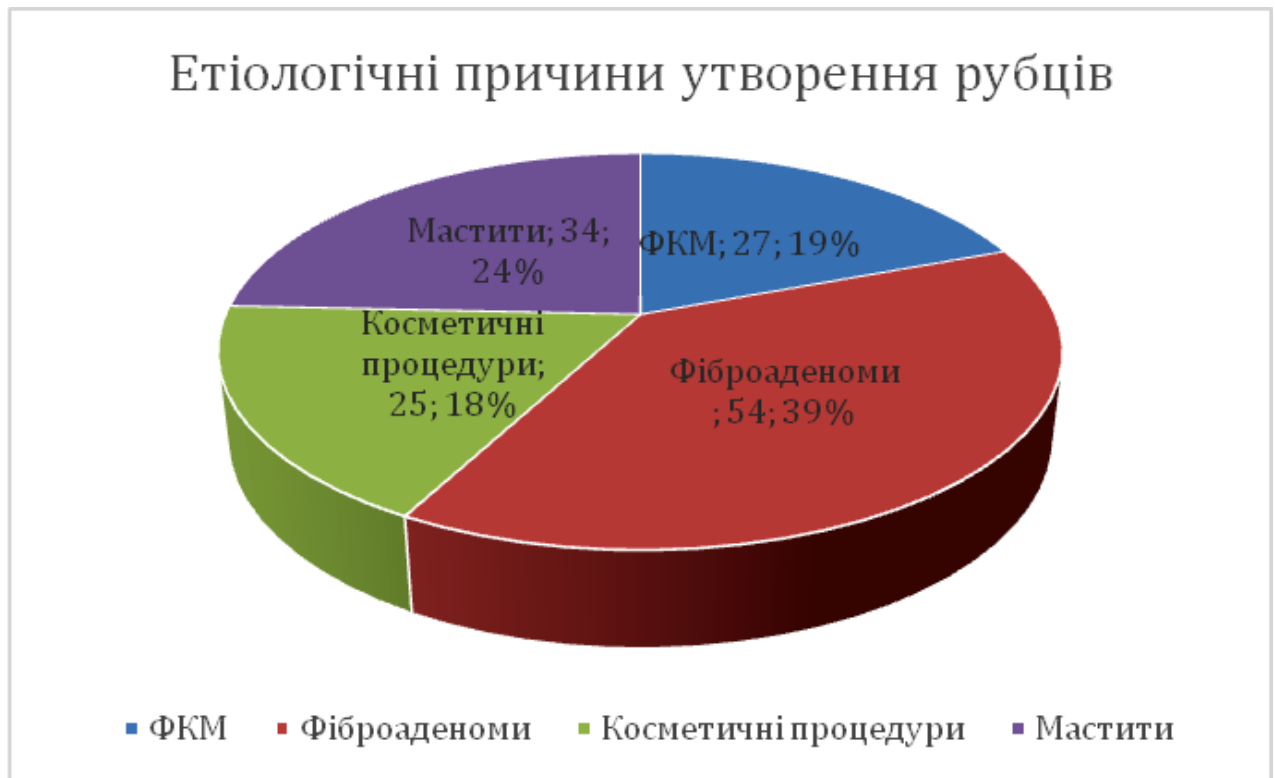


Рис. 2.1. Причини утворення рубців серед пацієнтів

Частина пацієток з рецидивуючими рубцевими деформаціями звернулись зі скаргами на ще більший дискомфорт та вираженість рубців, ніж до лікування. До цієї групи входили також пацієтки після інших агресивних травматизуючих способів ліквідації рубцевих деформацій: кріодеструкція, дермароллер, дермабразія, хірургічна ексцизія рубця, лазерна корекція. До післяопераційних були віднесені рубці, які утворились внаслідок різного роду хірургічних втручань – з приводу фіброзно-кистозних мастопатій, у тому числі із запальним компонентом, видалення фіброаденом, хірургічного розкриття маститів. В групі дослідження входили пацієтки, які в анамнезі мали хірургічні втручання на молочних залозах у різних медичних закладах.

За антропометричними даними пацієтки всіх груп були репрезентативними. Розподіл за віком та причинами хірургічного лікування, після проведення якого розвинулись рубцеві деформації, зображено на рис. 2.2.

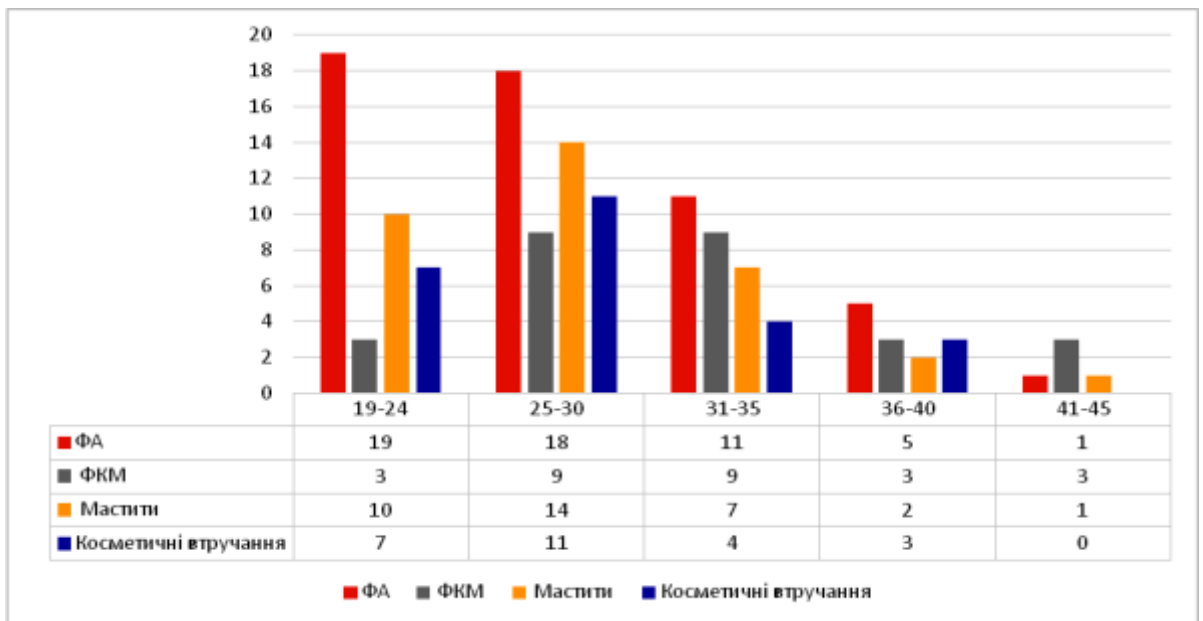


Рис. 2.2. Розподіл усіх 138 пацієнток за віковими групами та анамнестичними даними

Як видно з рис. 2.2, основна частина пацієнток є особи молодого віку (від 19 до 40 років).

У першій віковій групі (19–24 роки) переважає кількість пацієнток після хірургічних втручань з приводу фіброаденом, які в свою чергу виникають внаслідок гормональних порушень. Наступними за частотою виявилися хірургічні розкриття маститів – наявність інфекції погіршує якість косметичного ефекту загоєння рани. Невелика кількість пацієнток цієї групи пояснюється відносно молодим віком, коли вагітність і лактація не є поширеним фактором ризику. Наступними причинами за кількістю є косметичні втручання – це, як правило, видалення утворів шкіри різними способами – хірургічними, хімічними та іншими.

Окремим чинником виділено хірургічні втручання з приводу фіброзно-кистозної мастопатії, яка в даній віковій групі займає останнє місце.

У другій віковій групі (25–30 років) як причина також домінують хірургічні втручання з приводу фіброаденом. Наступним по частоті є хірургічне розкриття маститів. Третя позиція – це косметичні втручання, що пояснюється віком, коли важливе значення має естетичний вигляд (особливо зони декольте).

остання позиція – хірургічні втручання з приводу фіброзно-кістозних мастопатій.

Третя вікова група включає період 31–35 років. Лікування фіброаденом у цій групі також визначено основною причиною хірургічних втручань – ознака жіночого гормонального дисбалансу. Далі за частотою іде фіброзно-кістозна мастопатія, третьою з основних причин втручань на молочних залозах у цій віковій групі є мастити, а найменш поширеною – косметичні втручання.

До четвертої вікової групи віднесено жінок віком 36–40 років. Фіброаденоми зустрічаються найчастіше, фіброзно-кістозна мастопатія та косметичні втручання – з однаковою кількістю хірургічних втручань є другою причиною хірургічних втручань, а мастити – третьою.

З даної таблиці однозначно можна зробити висновок про високу частоту рубців після хірургічних втручань при жіночих гормональних порушеннях.

Співвідношення келоїдних та гіпертрофічних рубців у трьох групах пацієнток, які брали участь в дослідженні (ПГА, ПГБ та група порівняння), зображено на рис. 2.3.

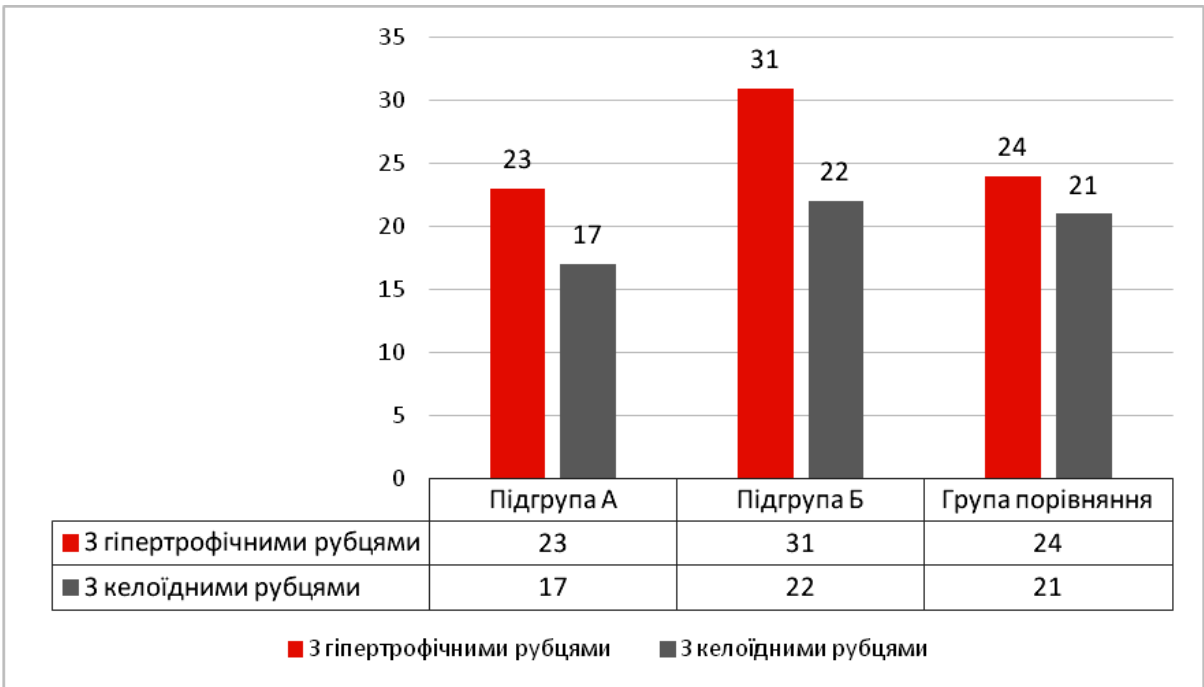


Рис. 2.3. Кількісне співвідношення гіпертрофічних та келоїдних рубців у трьох групах

Згідно даних рис. 2.3., можна зробити висновок, що у кожній групі гіпертрофічні рубці в кількісному співвідношенні переважали над келоїдними.

Найбільша кількість пацієток ($n = 53$) була у підгрупі Б, де проводилось поєднане хірургічне видалення РД з наступним комплексом профілактичних заходів. Наступною за чисельністю пацієток ($n = 45$) була група порівняння – лише хірургічне висічення РД без використання додаткових лікувально-профілактичних заходів. Найменшою була ($n = 40$) – підгрупа А, де проводилось поєднане застосування малоінвазивного способу лікування РД з наступним комплексом профілактичних заходів.

Розподіл пацієток за наявністю РД інших локалізацій та сімейним анамнезом патологічного рубцеутворення зображений на рис. 2.4.

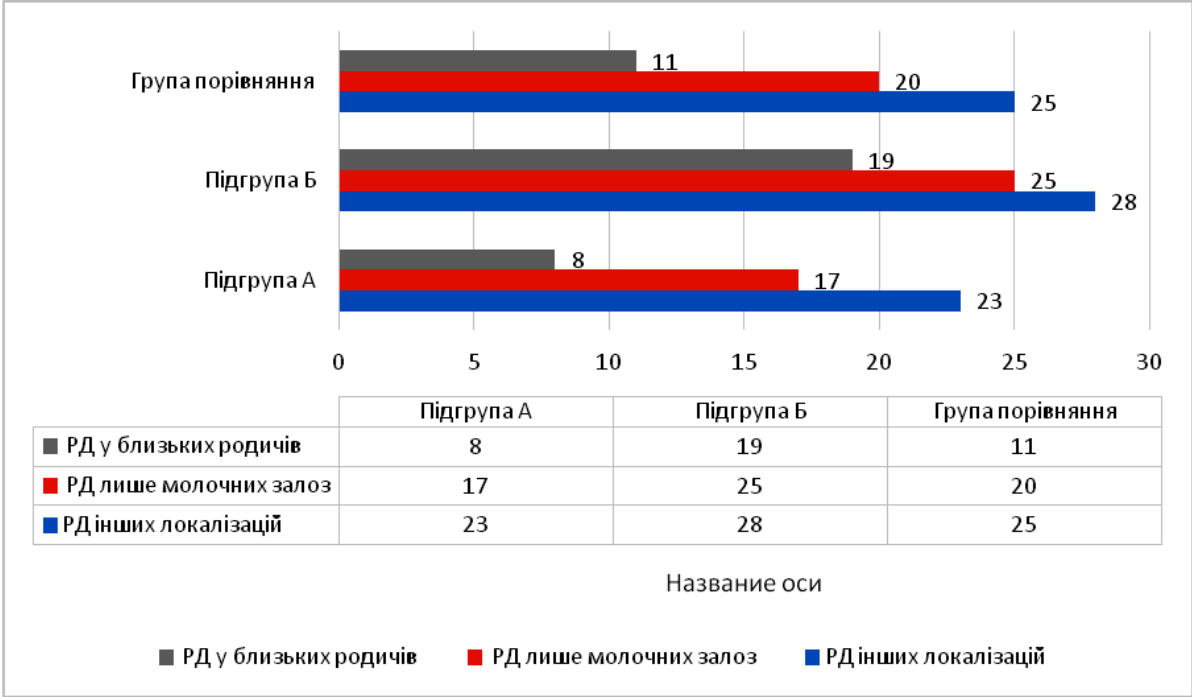


Рис. 2.4. Анамнестичні дані щодо патологічного рубцеутворення

Згідно з рис. 2.4, в усіх трьох групах пацієток наявність РД інших локалізацій складала найбільшу кількість випадків, у той час як наявність РД лише молочних залоз була меншою. Найменшою була кількість пацієток з РД у близьких родичів у всіх трьох групах. Таким чином, системні порушення в організмі значно впливали на схильність до утворення РД (відносний ризик (ВР) = 1,83; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,55–2,03). Меншою мірою можна

констатувати спадкову схильність до дефектного рубцеутворення у даному дослідженні (відносний ризик (ВР) = 1,15; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,02–1,36).

Інфекційні процеси в трьох групах в процентному співвідношенні зображені на рис. 2.5.

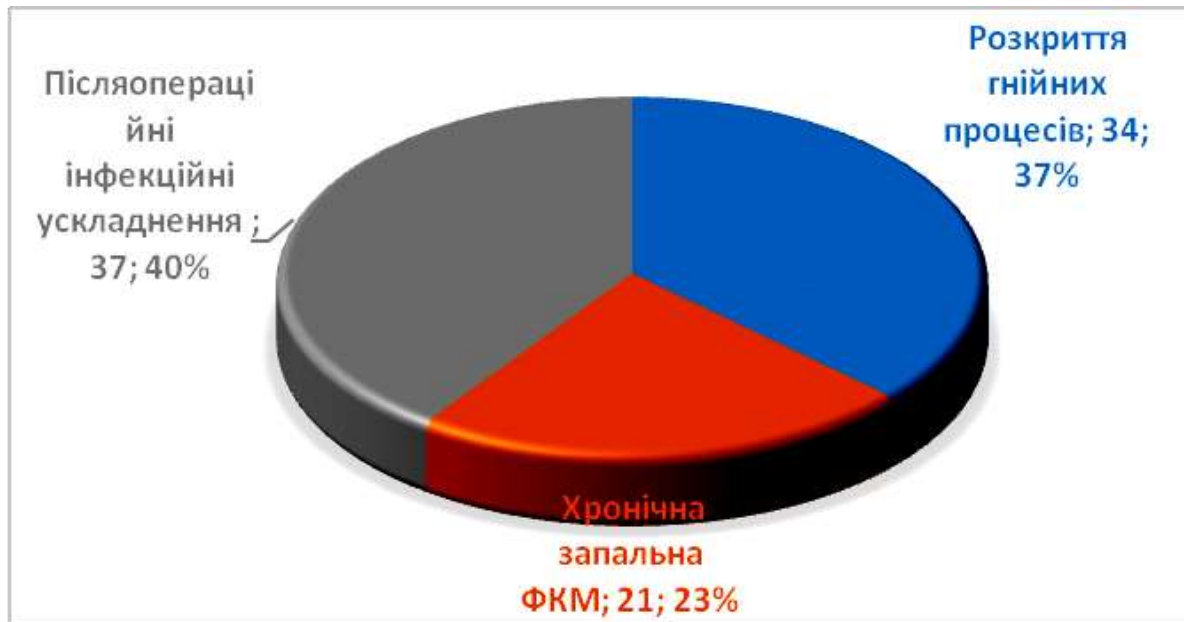


Рис. 2.5. Інфекційні процеси молочних залоз у групах

Як видно на рис 2.5, найбільшу кількість серед інфекційних чинників займають післяопераційні інфекційні ускладнення (40 %), наступними за чисельністю є хірургічні розкриття маститів (37 %), найменшу кількість складає хронічна запальна фіброзно-кистозна мастопатія (23 %). Слід зауважити, що на даній діаграмі майже пропорційно розділені всі три типи інфекційних процесів.

Супутня патологія є важливим предиктором патологічного рубцеутворення. Процентне співвідношення супутніх захворювань або станів у пацієнток груп дослідження, а також наявність або відсутність РД в анамнезі демонструє рис. 2.6.

Згідно рис. 2.6, основну кількість пацієнток складала особи працездатного віку згідно опитувань щодо трудової діяльності. Переважали жінки, що проживали у містах.

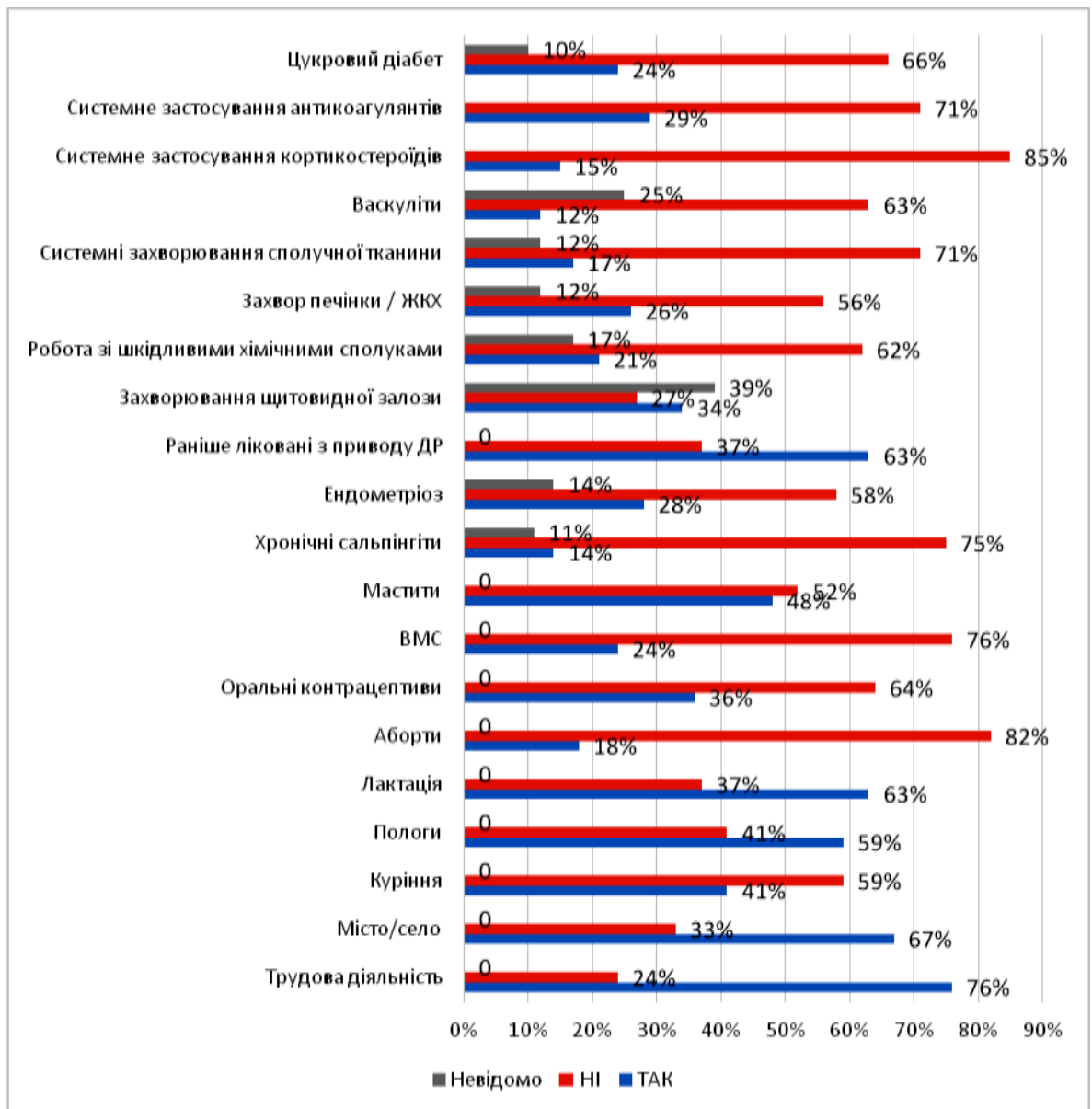


Рис. 2.6. Розподіл пацієнтів за супутньою патологією

Частота факторів, які впливають на формування та персистенцію патологічних рубців, була наступною. Близько 41 % становили курці. Матері склали близько 59 %. Лактуючі жінки склали 63 %. Аборти в анамнезі були у 18 % пацієнток. Оральні контрацептиви приймали близько 36 % жінок. Наявність внутріматкових спіралей була у 24 % жінок.

Мастити у 48 % жінок. Хронічні сальпінгіти у 14 % пацієнток – а 11 % жінок не обстежувались з цього приводу, ендометріоз був присутній у 28 % пацієнток, 14 % не обстежувались, 37 % раніше ліковані з приводу РД. У 34 % пацієнток діагностовано патологію щитовидної залози а 39 % – не

обстежувались, 21 % пацієнток працювали з шкідливими хімічними сполуками, а 17 % такою інформацією не володіли.

У 26 % жінок була наявна патологія жовчевивідних шляхів або жовчекам'яна хвороба (при цьому 12 % такою інформацією не володіли), системні захворювання сполучної тканини констатовано у 17 % пацієнток (у 12 % даних захворювань не визначалось), васкуліти встановлено у 12 % пацієнток (у 25 % – не встановлено). Системне застосування стероїдів відмічалось у 15 % пацієнток, системне застосування антикоагулянтів – у 29 % жінок, верифікований цукровий діабет у 24 % жінок (у 10 % не було). За результатами множинного лінійного кореляційно-регресійного аналізу було встановлено, що при рівні значущості $p < 0,05$ вірогідно були пов'язані із залежною змінною (утворення РД) такі показники: лактація (коефіцієнт парціальної кореляції $r = 0,41$), куріння (коефіцієнт парціальної кореляції $r = 0,38$), мастити (коефіцієнт парціальної кореляції $r = 0,33$), ендометріоз (коефіцієнт парціальної кореляції $r = 0,35$) патологія щитовидної залози ($r = 0,52$), цукровий діабет ($r = 0,28$), системні захворювання сполучної тканини (коефіцієнт парціальної кореляції $r = 0,28$). Адекватність моделі множинної регресії оцінювалась за коефіцієнтом детермінації, що дорівнював 0,82. Коефіцієнт множинної кореляції становив 0,932.

Перераховані анамнестичні дані мають велике значення при лікуванні та проведенні профілактики рецидиву РД, так як вплив проявів вказаних захворювань та шкідливих чинників повинен бути мінімізований.

Важливим фактором для обрання тактики лікування та розподілу пацієнтів у підгрупи основної групи була ширина РД які виступали над рівнем шкіри.

Розподіл пацієнтів основної групи за шириною рубця зображений на рис. 2.7.

Розподіл за шириною РД



Рис 2.7. Розподіл рубців за розмірами

Як видно на Рис 2.7, розподіл рубців за розміром був наступнимІ:

- рубці шириною до 2 мм складали 29 %;
- рубці шириною понад 2 мм складали, відповідно 71 %.

Таким чином з діаграми видно, що більшість пацієнток звертались у зв'язку зі скаргами на візуальний косметичний дефект як основну причину естетичного незадоволення. До цих пацієнток були додані і ті, які, поряд з меншим косметичним дефектом, мали страх майбутнього росту рубця та сильне бажання позбутись даного чинника дискомфорту, незважаючи на менші розміри самого рубця.

Розподіл РД за терміном існування з моменту його появи зображений на рис. 2.8.

Як видно з рис. 2.8., найбільшу кількість становили РД від 3 до 5 років існування (36 %), на другому місці знаходились рубці віком від 1 до 3 років (29 %), на третьому місці – до 12 місяців (19 %), на останньому місці – рубці старше 5 років (16 %).



Рис 2.8. Вік рубців у всіх 138 пацієнток

Інформативність даної діаграми полягає в тому, що найбільша кількість звернень спричинена тим, що РД самостійно не зникли, або були ліковані неефективно. Вказані фактори мотивували пацієнток шукати нові шляхи для вирішення питання з ліквідації косметичних дефектів. Пацієнтки з рубцями 1–3 річної давності, а також група з рубцями до 12 місяців переважно звертались вперше з моменту появи рубця після хірургічного втручання. Отже, ранній розвиток патологічного рубця вказує на наявність органічної патології, що вимагає застосування правильного лікувально-профілактичного алгоритму.

Найменша кількість пацієнток була з РД більше 5 років – в основному, це локалізація поза зоною декольте або нещодавно розлучені жінки, для яких РД становили суттєвий естетичний дискомфорт.

Розподіл пацієнток за характером лікування РД в анамнезі зображений на рис. 2.9.

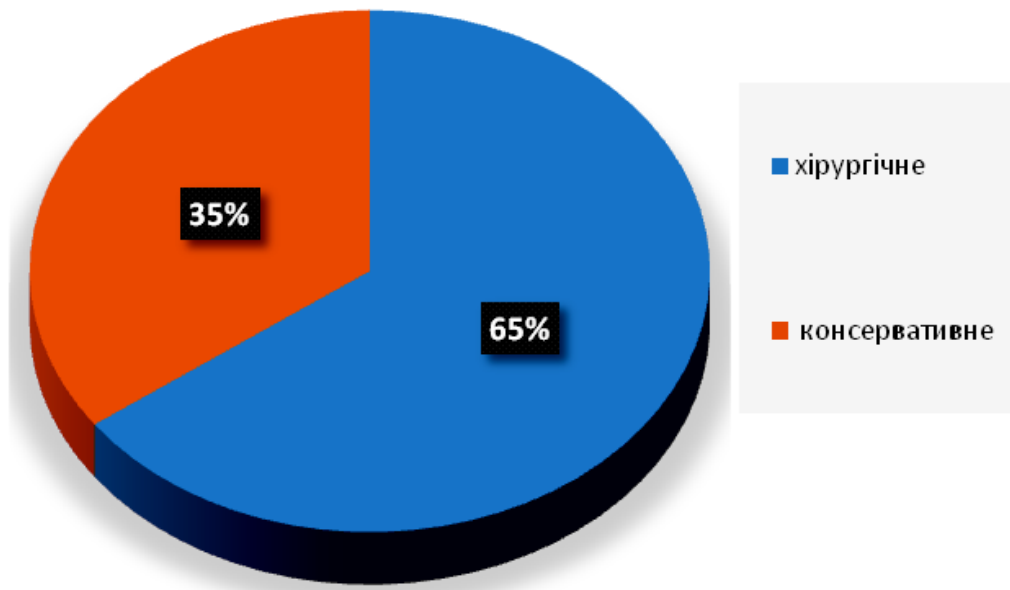


Рис. 2.9. Характер попереднього лікування патологічного рубця

Як видно з рис. 2.9, 65 % жінок були попередньо ліковані хірургічним висіченням РД (неефективно), а 35 % – консервативним шляхом – також неефективно або без задовільного результату.

Наведені дані свідчать про непрофільність у підході до проблеми в цілому та актуальність впровадження лікувально-профілактичних заходів в хірургічних установах та косметичних салонах, а також важливість подальших вдосконалень існуючих підходів до проблематики рубців молочних залоз. Необхідно також враховувати локалізацію первинного процесу на молочній залозі, що вимагає лікування, а також напрям розрізів при ньому для попередження патологічного рубцеутворення в майбутньому.

Пацієнткам підгруп основної групи перед початком лікування проводили ретельний збір анамнезу як загального медичного так і хірургічного. Сюди входила інформація про вживання антикоагулянтів, аспіріну, нестероїдних протизапальних засобів, інгібіторів тромбоцитів, вітаміну Е, рослинних препаратів і бета-блокаторів, місцевих препаратів, наприклад альфа-гідрокислот, ретиноїдів, та ін. Для застосування антибіотиків з профілактичною метою проводились обстеження щодо наявності/відсутності шумів в серці, наявності штучних суглобів або клапанів серця. Важливе значення надавалось

схильності до втрат свідомості для того щоб, в разі необхідності, бути готовим провести необхідні заходи і віддиференціювати їх від справжніх нападів. Перед проведенням інвазивних процедур проводилось обстеження на предмет відсутності ВІЛ-інфікованості та гепатитів, отриманих при зборі анамнезу. Велике значення також надавалось алергологічному анамнезу. До переліку анамнестичних даних також входили наступні дані: куріння, наявність рубців у близьких родичів, наявність РД в анамнезі пацієнтки в тому числі інших локалізацій, коагулопатії, вагітність. Щодо хірургічного анамнезу, в перелік даних про пацієнта включались наступні питання: наявність хірургічних втручань в анамнезі – детальна інформація дозволяє виявити приховані коагулопатії та нестандартні тенденції загоєння ран. Схильність до рубців – вивчення старих рубців давало можливість до оцінки можливості нового утворення рубців у даного пацієнта.

Антивірусна профілактика проводилась при анамнестичних даних про герпетичні висипання довкола рубцевої ділянки по стандартній схемі.

Розподіл пацієнток у підгрупах основних груп та групі порівняння за характеристиками рубця зображений на табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Характеристика рубців, за якими пацієнтки розподілялись по групах

Характеристика рубця	Основна група		Група порівняння (n = 45)
	Підгрупа А (n = 40)	Підгрупа Б (n = 53)	
Активність рубця	Неактивні: гіпертрофічні (більше 6 міс.) та келоїдні умовно неактивні (більше 18 міс.)	Активні: гіпертрофічні (3- 6 міс.) та келоїдні (6 - 18 міс.) неактивні: гіпертрофічні (більше 6 міс.) Та келоїдні – умовно неактивні (більше 18 міс.)	Неактивні: гіпертрофічні (більше 6 міс.) та келоїдні умовно неактивні (більше 18 міс.)

Характеристика рубця	Основна група		Група порівняння (n = 45)
	Підгрупа А (n = 40)	Підгрупа Б (n = 53)	
Розмір рубця	Більше 2 мм за шириною	Менше 2 мм за шириною	Будь-які
Келоїдні рубці	17 (42,5 %)	22 (41,5 %)	21 (46,7 %)*
Гіпертрофічні рубці	23 (57,5 %)	31 (58,5 %)	24 (53,3 %)*

Примітка: * – різниці між групами у жодному парному порівнянні не виявлено ($p > 0,05$)

Згідно даних з таблиці 2.3., слід зазначити, що келоїдні рубці з моменту появи яких пройшло понад 18 місяців названо умовно неактивними, враховуючи, що у них хоч і незначно - після лікування супутньої патології, яка суттєво призупиняє вираженість активності характеристик келоїдного рубця - і в пізніх термінах спостерігаються ледь виражені ознаки активності.

Контроль зони рубця проводився відповідно через 1, 3 та 6 міс. після завершення лікування.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Метод клінічного спостереження

2.2.1.1. Карта обліку пацієнта

На кожного пацієнта заводилась окрема картка з заповненими відповідями на вказані запитання (дод. 1).

У пацієнток також бралась згода на відміну наступних рослинних препаратів: гінкго – відміна мінімум за 36 год. до операції; женьшень – відміна мінімум за 7 днів до операції; кава – відміна за 24 год. до операції; сушло св. Іоанна – відміна за 5 днів до операції; часник – відміна за 7 днів до операції; ефедрин – відміна за 24 год. до операції.

В усіх жінок, які були включені в дослідження, було детально зібрано анамнез, в тому числі спадковий, проведено загальний огляд з оцінкою стану шкірних покривів, опорно-рухового апарату, дихальної, серцево-судинної,

травної, сечовидільної систем та нейропсихчного статусу. Також зверталась увага на наявність системної патології (захворювання наднирників, щитовидної залози, гіпоталамо-гіпофізарного та гонадного містка, хронічних запальних процесів), наявність шкідливих звичок, цукрового діабету.

2.2.2. Лабораторні методи

Усім пацієнткам проводились дослідження загального аналізу крові, визначення групи крові та резус фактору, загального аналізу сечі, біохімічних аналізів крові (а саме – Глюкоза, Загальний білірубін, Кон'югований білірубін, Некон'югований білірубін, Аспартатамінотрасферази (АСТ), Аланінаміно-трасферази (АЛТ), Гамма-глутамінамінотрансфераза (Гамма-ГТ), Лужна фосфатаза, Холестерин, Загальний білок, Альбумін, Іони калію (K^+), Іони натрію (Na^+), Іони хлору (Cl^-), Креатинін, Сечова кислота, Сечовина, С-реактивний білок, Сироваткове залізо, RW, кал на яйця глист за традиційними методиками.

2.2.3. Інструментальні методи дослідження

Еластичність рубця оцінювалась за допомогою пневмотонометру (HNT-7000 HUVITZ). Він складається з датчика, мембрани та системи повітряного потоку, яка вимірює величину тиску, необхідного для блокування системи. Щільність рубця визначали дюрометром Шора (модель 5610A), який зображений на рис. 2.10.



Рис. 2.10. Дюрометр Шора

Для вимірювання щільності тканини дюрометр застосовує вертикально спрямоване навантаження на рубець. Колір оцінювали хромометром Minolta (зображений на рис. 2.11), який здійснює спектрофотометричний кольоровий аналіз для обчислення еритеми та індексу меланіну. Висота рубця оцінювалась ультразвуково в режимі дермасканування, а васкуляризація – шляхом кольорового доплерівського картування.



Рис. 2. 11. Хромометр Konika Minolta Sensing CR 400/410

2.2.3.1. Ультразвукове дослідження молочних залоз

Дослідження молочних залоз проводилось за допомогою УЗД апарату Siemens Sonoline G-50, лінійним датчиком з частотою 5–13 МГц. При цьому датчик розміщувався перпендикулярно до поверхні шкіри. У В-режимі оцінювалась ехогенність, особливості структури залозистої частини та її однорідність, стан регіонарних лімфовузлів. Також проводили оцінку кровоплину та його інтенсивності на всьому протязі тяжисто-вузлових змін залозистої зони. Цей етап УЗД дослідження проводився в режимі ЦДК, де порівнювали показники між ущільненою зоною, ділянок фіброзно-кистозних змін та здоровою частиною залози. За еталон норми брались ідентичні симетричні ділянки здорової залози. Ультразвукове дослідження молочних залоз проводилось на кожному контрольному візиті для оцінки стану післяопераційної ділянки.

2.2.3.2. Ультразвукове дермасканування

Ультразвукове дермасканування проводилось за допомогою датчиків з частотою 25 МГц і 75 МГц (апарат Skinscanner DUB, Німеччина), що дозволяло

візуалізовувати епідерміс, дерму, підшкірну жирову клітковину, м'язеві фасції, волосяні фолікули, просвіт судин шкіри. В роботі застосовувались два режими візуалізації: в А-режимі отримували спектр амплітуд відбитих сигналів в кожній точці сканування, у В-режимі отримували 2-х вимірне зображення сканованої ділянки на глибину 10мм. Довжина сканованої ділянки становила 12.8 мм (розмір активного вікна датчика). Сумарне двовимірне зображення у В-режимі складалось з 384 сканів з інтервалом в 33 мкм. В динаміці досліджувався розмір, об'єм і показники акустичної щільності рубця. Вимірювання акустичної щільності дерми здійснювали в ділянці розміщення рубця, в якості контролю вимірювали акустичну щільність дерми на аналогічній ділянці шкіри з контрлатеральної сторони.

За допомогою УЗД нами проводився моніторинг рубців, який полягав у скануванні рубців до лікування та після лікування, що давало можливість оцінити об'єм рубцевих змін і глибину поширеності процесу в межах здорових тканин.

В ході динамічного спостереження за процесом рубцювання (глибини залягання рубця та визначення його типу) проведено УЗД у кожному конкретному випадку.

Контрольні дати УЗД-дослідження проводились через 1, 3 та 6 місяців після зняття швів для гіпертрофічних рубців. Групі пацієнток яким застосовували малоінвазивний лікувально-профілактичний метод УЗД-моніторинг рубцевої ділянки здійснювали за 2–3 дні до лікування та через 1 місяць після кожного введення препарату кортикостероїду в рубцеву ділянку. При ознаках відновлення активності келоїдного рубця в терміні від 6 до 18 міс. проводились додаткові УЗД-дермасканування. В кожному окремому випадку згідно клінічних досліджень та УЗД визначався стан рубця та приймалися рішення про продовження чи припинення лікування.

2.2.3.3. Гістологічне та морфометричне дослідження рубця

Отриманий матеріал фіксували в забуференому 10 % формаліні з рН ~ 4 та ущільнювали в парафін із застосуванням гістіопроекторів Histo-5 Milestone, Italy). З отриманих блоків виготовлялись гістологічні зрізи товщиною 5 мікрометрів за допомогою мікротома Microm HM325 (Thermo Scientific,

Germany). Зрізи забарвлювались гематоксиліном і еозином. Дослідження проводились в лабораторіях Львівського державного регіонального лікувально-діагностичного центру, «Західноукраїнської гістологічної лабораторії» та лабораторії «Сіті Доктор». Отримані препарати вивчали та фотографували за допомогою мікроскопа Nikon Eclipse 80i з камерою DS-5SMc/L2 у стандартизованих умовах.

На отриманих зображеннях досліджуваних препаратів (збільшення мікроскопа $\times 400$, 1280×960 пікселів RGB), у 10 ділянках за допомогою системи аналізу зображення Image J 1,46 визначали питому оптичну щільність сполучної тканини. При цьому прилад визначав питому оптичну щільність у кожному пікселі зображення зразка рубця з подальшим розрахунком середньої арифметичної величини та стандартного відхилення середньої величини. Величина стандартного відхилення відображала ступінь однорідності питомої оптичної щільності тканини: чим меншим був показник стандартного відхилення, тим більш однорідним був зразок за цим показником і навпаки.

2.2.3.4. Імуногістохімічне дослідження рубця

Для імуногістохімічного дослідження брались хірургічно видалені рубці молочних залоз у пацієнток, яким раніше проводились хірургічні втручання на молочних залозах з приводу незлоякісних захворювань.

Для отримання результатів тканини рубців використовували поліклональні кролячі антитіла до рецепторів вітаміну D. Дослідження проводились в лабораторії «Сіті Доктор». Всі жінки, яким видалялись рубці у нашій роботі, були повідомлені про дослідження видалених рубців, які проводились за їх згодою і не мали жодних негативних наслідків для пацієнта.

2.3. Методи обстеження пацієнток та оцінки результатів проведених лікувально-профілактичних заходів

2.3.1. Оцінка якості життя пацієнток

Безпосередні результати лікувально-профілактичних заходів оцінювались терміном до 30 діб після проведення втручання по ліквідації рубцевих

деформацій молочних залоз у всіх трьох групах пацієнток. Віддалені результати у пацієнтів оцінювали в терміни через 1, 3 та 6 міс після зазначених втручань. При цьому критеріями оцінки були:

1) Косметичний результат (КР) – оцінювався пацієнтами як «добрий», «задовільний» та «незадовільний»;

2) Параметри якості післяопераційного рубця вивчали з використанням опитувальника POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) «Шкала об'єктивної і суб'єктивної оцінки рубця», версія 2.0. Дослідження проводили через 6 місяців після вище зазначеного втручання у пацієнток.

За шкалою POSAS проводиться оцінка лікарем наступних показників: васкуляризація, пігментація, щільність, висота, еластичність, площа рубця відносно вихідної рани. З боку пацієнта оцінюються такі характеристики рубця (суб'єктивно): біль, свербіж, колір, щільність, неоднорідність.

2.4. Методи лікування патологічних рубців у групах

Поєднаний комплекс малоінвазивного способу та профілактичних протирецидивних заходів застосовувався в основній підгрупі А (ПГА). Пацієнтки отримували поєднане хірургічне лікування РД з використанням силіконового пластиру та компресійної терапії. Запропонований спосіб здійснено у 40 пацієнток від 19 до 45 років.

Консервативне лікування рубцевих деформацій молочних залоз застосовувалось у підгрупі Б основної групи, де вводили дипроспан у підрубцеву зону та накладали силіконовий пластр з призначенням компресійного одягу. Запропонований спосіб застосовано у 53 пацієнток з рубцевими деформаціями на молочних залозах, віком від 19 до 45 років (табл. 2.3.).

Спосіб лікування пацієнтів підгрупи А полягав у наступному. Оброблялась антисептиком ділянка тіла з РД. Хірургічно висікали рубець в здорових межах, накладали інтрадермальний косметичний шов з нерозсмоктувального монофільного матеріалу, який знімали через 12–14 днів, в ділянку країв рубця вводили розчин дипроспану у співвідношенні 1:2

з розчином 2 % лідокаїну. Накладали пластир та надягали компресійний одяг. Пацієнток відправляли під спостереження. Проводився динамічний УЗД-моніторинг рубця та молочної залози в ділянці РД – контрольні огляди проводились через 1, 3 та 6 міс.

Для оцінки динаміки утворення РД використовувалась схема кількісної та якісної оцінки (шкала POSAS) гіпертрофічних та келоїдних рубців після їх хірургічного видалення.

Усім пацієнткам було проведено лікування за запропонованою хірургічною моделлю на клінічній базі кафебри хірургії та судинної хірургії НМАПО ім. П. Л. Шупика хірургічного відділу № 2 та на базі відділу патології молочної залози Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру.

2.5. Статистичний метод

Результати, отримані в ході проведених досліджень, були внесені у створені електронні бази даних. Опрацювання первинних даних було проведено з використанням програми RStudio v.1.1.442.

При виконанні статистичної обробки даних використано: аналіз варіаційних рядів, дослідження вірогідності різниці отриманих результатів, та розрахунок коефіцієнтів кореляції.

Першочергово нами проводилась оцінка нормальності розподілення варіаційних рядів шляхом використання тестів Колгomorphic-Смірнова та Шапіро-Вілکا, а також аналіз гістограм та нормограм розподілення. Для груп із гаусівським розподілом розраховували середнє арифметичне (M) та квадратичне відхилення (σ), а достовірність відмінностей між двома середніми величинами визначали за методом Стюдента (або дисперсійним аналізом при співставленні трьох та більше груп). При негаусівському розподілі розраховували медіану, верхній та нижній квартиль, а статистичну достовірність визначали за методами U-критерія Мана-Уїтні (для непов'язаних груп) або парного W-критерія Вілкоксона (для пов'язаних груп), виконувалось

спільно з керівником центру біостатистики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького доцентом Т. Гутором.

При аналізі відносних величин проводився розрахунок часток та 95 % довірчого інтервалу (ДІ) за методами Вальда та кутового перетворення Фішера. Порівняння груп проводилось за методом ксі-квадрату. Достовірною різницю вважали при $p < 0,05$.

Для визначення напрямку та форми зв'язку між ознаками, вимірюванню їх щільності та статистичної значимості використовували методи кореляційного аналізу: між кількісним ознаками – метод Пірсона, а між якісними ознаками – метод Спірмена.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ, ОТРИМАНІ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ПІДГРУПАХ ТА ГРУПІ ПОРІВНЯННЯ

3.1. Результати лікування пацієнток досліджуваних підгруп

Завдяки поєднаному застосуванню глюкокортикоїду, компресійної пов'язки та силіконового пластира в досліджуваних підгрупах вдалося досягнути редукції посилення колагеногенезу, капілярогенезу і як наслідок унеможливлення відновлення рубцевої тканини.

Розподіл рубців за морфотипами у досліджувані проміжки часу поданий у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл рубців за морфотипами у досліджуваних підгрупах пацієнток після лікування (% , 95 % ДІ)

Тип рубця		Через 1 міс.		Через 3 міс.		Через 6 міс.	
		ПГА (n = 40)	ПГБ (n = 53)	ПГА (n = 40)	ПГБ (n = 53)	ПГА (n = 40)	ПГБ (n = 53)
Нормотрофічні	n	25	37	25	37	25	36
	%	62,5 %	69,8 %	62,5 %	69,8 %	62,5 %	67,9
	95% ДІ**	47,1–76,7	56,9–81,3	47,1–76,7	56,9–81,3	47,1–76,7	54,9–79,7
Гіпотрофічні	n	13	12	13	12	13	12
	%	32,5 %	22,6 %	32,5 %	22,6 %	32,5 %	22,6 %
	95% ДІ**	19–47,6	12,5–34,8	19–47,6	12,5–34,8	19–47,6	12,5–34,8
Келоїдні	n	2	4	2	4	2	5
	%	5 %	7,6 %	5 %	7,6 %	5 %	9,5 %
	95% ДІ**	0,5–13,8	2,1–16,1	0,5–13,8	2,1–16,1	0,5–13,8	3,1–18,7
Гіпертрофічні рубці	n	0	0	0	0	0	0

Примітка: * – різниця між підгрупою А основної групи і групою порівняння достовірна («ксі»-квадрат; $p < 0,05$); ° – різниця між підгрупою Б основної групи і групою порівняння достовірна («ксі»-квадрат; $p < 0,05$); ** 95% ДІ - 95-відсотковий довірчий інтервал

Нормо- та гіпотрофічні рубці нами об'єднані у зв'язку з тим, що значна кількість пацієнок оцінювала гіпотрофічні рубці як позитивний результат лікування. У пацієнок обох підгруп основної групи відмічалася значна різниця у характері рубців до застосування обраного способу корекції рубця та при кінцевому оцінюванні результатів. Протягом лікування рецидиву гіпертрофічних рубців не виявлено та суттєво знижено ризик повторного утворення келоїдних рубців. Значна кількість нормотрофічних рубців у ПГА (62,5 %) була зумовлена саме економним висіченням наявного рубця (під ультрасонографічним контролем – розріз виконувався на межі келоїдних волокон та здорової шкіри), відповідно, меншим натягом країв перед виконанням інтрадемального шва та застосуванням протирецидивних заходів.

Наводимо клінічні приклади.

Клінічний приклад 1

Пацієнка Л. 24 р. В анамнезі хірургічне видалення фіброаденоми лівої молочної залози. Через 6 місяців після операції на контрольному огляді виявлено формування РД в місці після хірургічного втручання (рис. 3.1).



Рис. 3.1. РД лівої молочної залози через 6 місяців після хірургічного видалення фіброаденоми до проведення лікувально-профілактичних заходів

Даній пацієнтці, згідно описаних в дисертації параметрів підбору оптимальної тактики лікувально-профілактичних заходів по усуненню післяопераційних рубців молочних залоз, було проведено класифікацію та заміри рубця. Оскільки ширина основи рубця знаходилась в межах до 2 мм та

він виступав над поверхнею шкіри – обрано поєднане застосування малоінвазивного усунення РД з наступним комплексом профілактичних заходів, а саме – накладання силіконового пластиру та компресійний бандаж еластичним широким бинтом (ширина 12 мм) поверху топіка.

Суть методу полягала в наступному.

Спочатку готувався розчин для ін'єкції змішуванням розчину кортикостероїду та 2 % розчину лідокаїну у співвідношенні 1:2. Оброблялась антисептиком ділянка тіла з РД. Готовий розчин збовтувався і набирался в шприц. Застосовувалась інсулінова знімна голка. Таким чином розчин в збовтаному вигляді вводили в зону РД рухаючись в напрямку паралельно лінії його розміщення починаючи від одного його краю до протилежного аж до його повного побіління з утворенням симптому «лимонної кірки» (рис. 3.2).



Рис. 3.2. Введення розчину дипроспану та лідокаїну в рубець до появи «лимонної кірки»

Після цього проводилась повторна обробка рубця та навколорубцевої зони антисептиком. Далі наклеювали силіконовий пластир таким чином щоб відступ від краю РД до краю пластиру був 2–3 см з усіх чотирьох сторін. У нашому випадку застосовувався силіконовий пластир з м'якого силікону виробництва «Meriform» (Швеція) (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Наклеювання пластиру на рубцеву ділянку з відповідним відступом від країв рубця

Після цього накладалась компресійна пов'язка (15–20 мм рт. ст.) на цю ділянку із застосуванням еластичного бинта з метою постійного додаткового тиску на ділянку рубця (рис. 3.3; 3.4).



Рис. 3.4. Туге бинтування молочних залоз (компресія)

Еластичний бинт знімався раз на 3 дні для можливості прийняття гігієнічного душу та накладався знову – і пластир і еластичний бинт. За ефектом лікування проводився нагляд протягом шести місяців. Процедуру повторювали 4 рази.

Станом на 6 тиждень після введення розчину дипроспану та лідокаїну в рубець спостерігались набряклі ділянки рубця в місці ін'єкції, які надалі підлягали десквамації (рис. 3.5).



Рис. 3.5. Стан рубця через 6 тижнів

Наступні два місяці спостережень доцільності повторного введення препарату не було, що відображено на Рис 3.6.



Рис. 3.6. стан рубця через 6 міс

На рис. 3.6 видно гладкий свіжий нормотрофічний рубець на 6 місяць після малоінвазивного лікування в поєднанні з комплексом профілактичних заходів. Його поверхня не виступає над рівнем оточуючої шкіри. Видно сліди від носіння пластиру та його відбитки внаслідок дії компресійної пов'язки. Результат – пацієнтка задоволена ефектом лікування.

Таким чином, використовуючи вказаний спосіб, досягнуто наступні результати. Пацієнтка не мала повторного стресу через необхідність ще одного хірургічного втручання. Вказаний спосіб забезпечив задовільний результат і вирішив поставлену проблему, з якою звернулась пацієнтка. Тривалість

ін'єкційної процедури складала близько 10 хвилин, після чого пацієнтка була відпущена додому. Даний спосіб проводився амбулаторно. Контрольні огляди та маніпуляції узгоджувались з пацієнтами таким чином щоб не перешкоджати їхньому робочому графіку. Спосіб безпечний для пацієнтів. Лікувально-профілактичні заходи є фінансово обгрунтовані та не вимагають унікальних медикаментозних важкодоступних препаратів. Методика може застосовуватись у будь-яких медичних установах, де можливе забезпечення асептичності проведення процедур. Пацієнтам після лікування даються рекомендації по самостійному догляду за рубцевою зоною, що суттєво спрощує процес в цілому як для пацієнта так і для лікаря.

Клінічний приклад 2

Пацієнтка К. 26 р. в анамнезі хірургічне видалення фіброаденоми діаметром 6 см. В післяопераційному періоді утворився комбінований РД, що зображено на рис. 4.1



Рис. 4.1. Ділянки нормо-, гіпетрофічного та келоїдного рубців переходять один в одного. (Рубцевий дефект до лікування)

При гістоморфологічному дослідженні рубця були виявлені ділянки нормо-, гіпетрофічного та келоїдного рубців що переходять один в одного. На всьому протязі рубця, відповідно до його неоднорідності, розміри варіювали шириною від 2 до 4 мм.

Даній пацієнтці, згідно описаних в дисертації параметрів підбору оптимальної тактики лікувально-профілактичних заходів по усуненню післяопераційних рубцевих деформацій молочних залоз, було проведено заміри рубця. Оскільки ширина рубця була неоднорідна і місцями становила 4 мм – було обрано поєднане застосування хірургічного висічення РД з наступним комплексом профілактичних заходів. А саме – накладання силіконового пластиру та компресійний одяг (див. рис. 4.1–4.3).



Рис. 4.2. Наявний новий рубець через 6 тижнів після висічення РД та обколювання підрубцевої зони розчином анестетика та дипроспану. Відсутні ознаки активності у формуванні РД

На рис. 4.3. зображено результат нового рубця через 6 місяців після висічення РД із застосуванням профілактичних заходів щодо рецидиву нового РД.



Рис. 4.3. Рівень нового рубця співпадає з рівнем оточуючої шкіри. Колір блідо-рожевий. Відсутні тенденції рецидивування

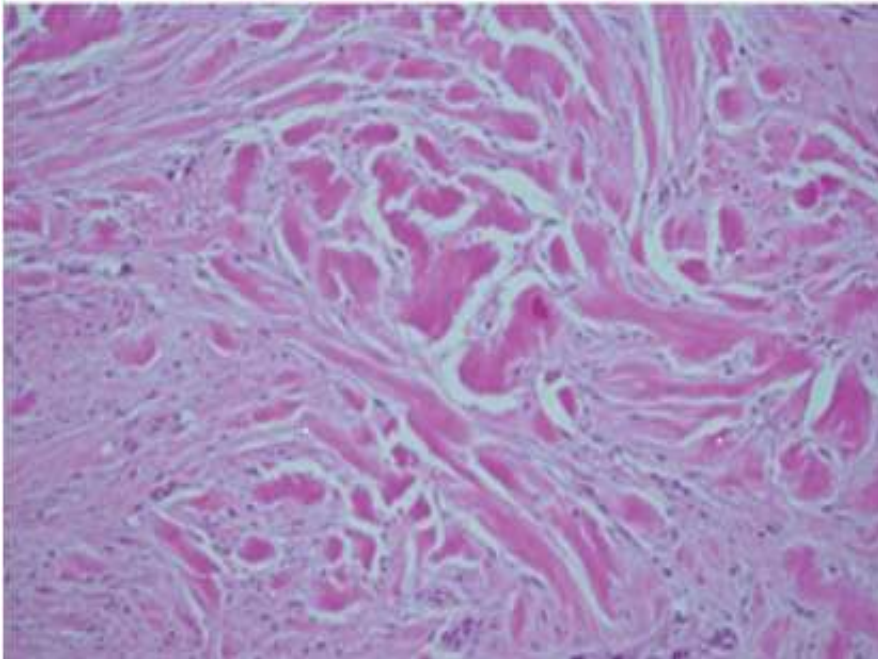
Суть методу полягав в наступному.

Оброблялась антисептиком ділянка тіла з РД. Наступним етапом хірургічно висікали рубцевий дефект, вводився розчин дипроспану у краї рани та накладали інтрадермальний косметичний шов з нерозсмоктувального монофільного матеріалу, який знімали через 12–14 днів.

Після цього накладали компресійну пов'язку на цю ділянку із застосуванням компресійного одягу. Через 1, 3 та 6 міс. здійснювався візуальний контрольний огляд рубця. На фоні лікування визначалось сплющення рубця, його збліднення та регрес дискомфортних відчуттів, що було розцінено пацієнткою як позитивний результат лікування.

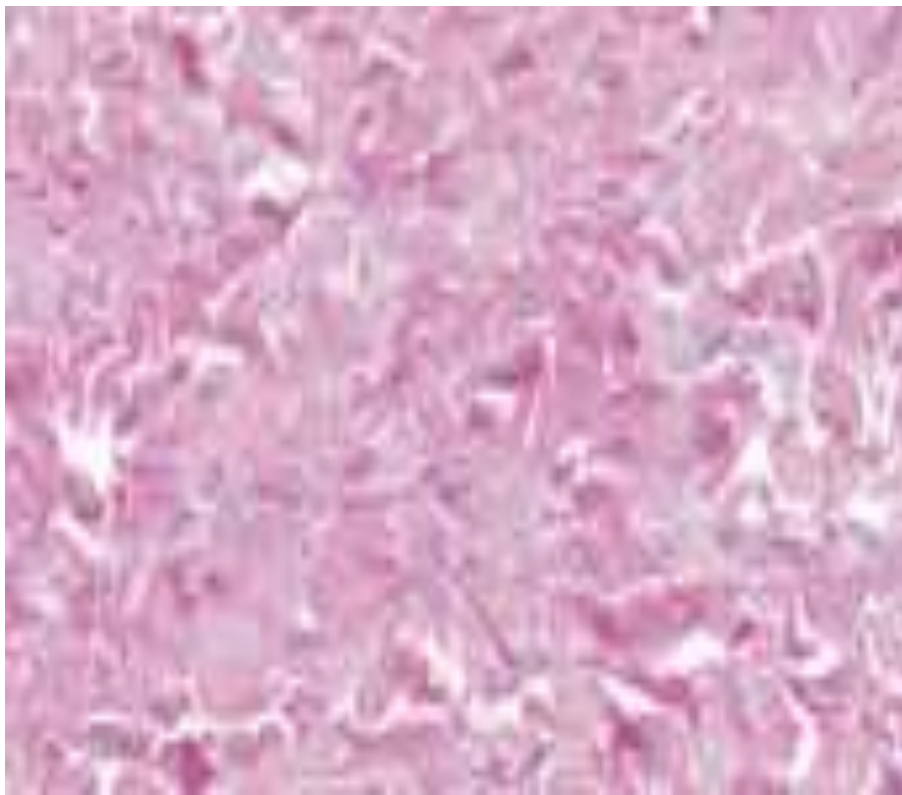
Морфологічні зміни в келоїдних та гіпертрофічних рубцях різного ступеня зрілості на фоні проведення спеціального лікування

Динаміка патоморфологічних змін у випадку лікування зрілого келоїдного рубця з основою більше 2 мм подана на рис. 3.7, а–3,7, в.



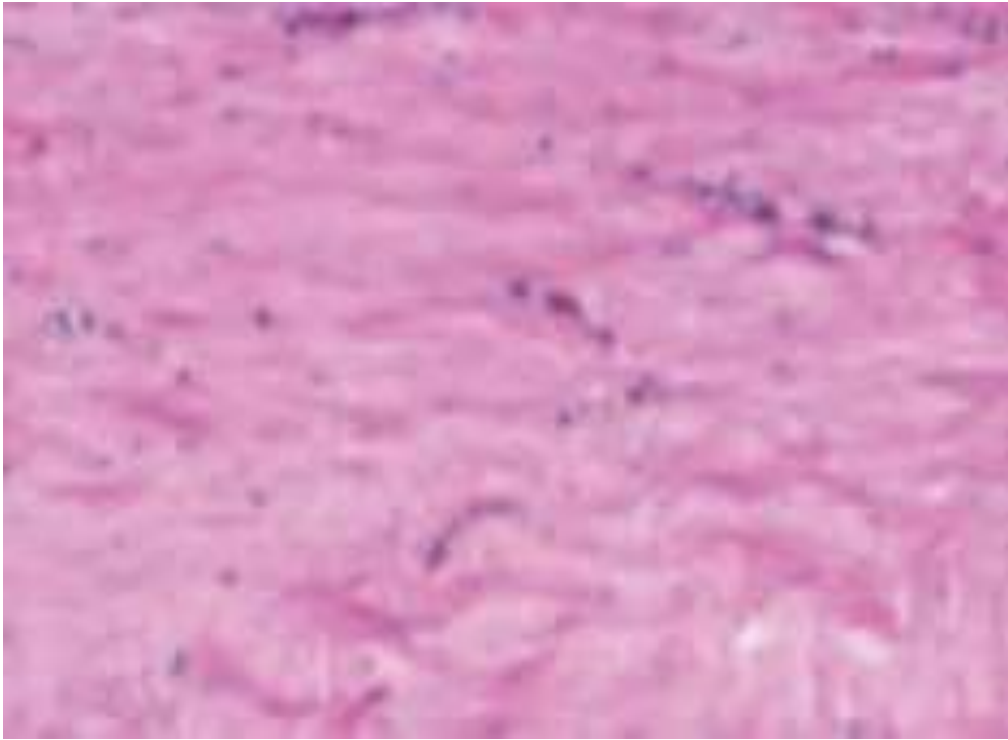
a

Рис. 3.7, *a* – зрілий келоїдний рубець шкіри з широкою основою (більше 2 мм) за 8 днів до лікування з великою кількістю колагенових волокон, які місцями гомогенізовані. Трепанбіоптат. Забарвлення Гематоксиліном Еозином. $\times 40$



б

Рис 3.7, *б* – зрілий келоїдний рубець шкіри через 1 міс. після поєднаного лікування. Колагенові волокна більш витончені. Трепанобіоптат. Забарвлення Гематоксиліном Еозином. $\times 200$



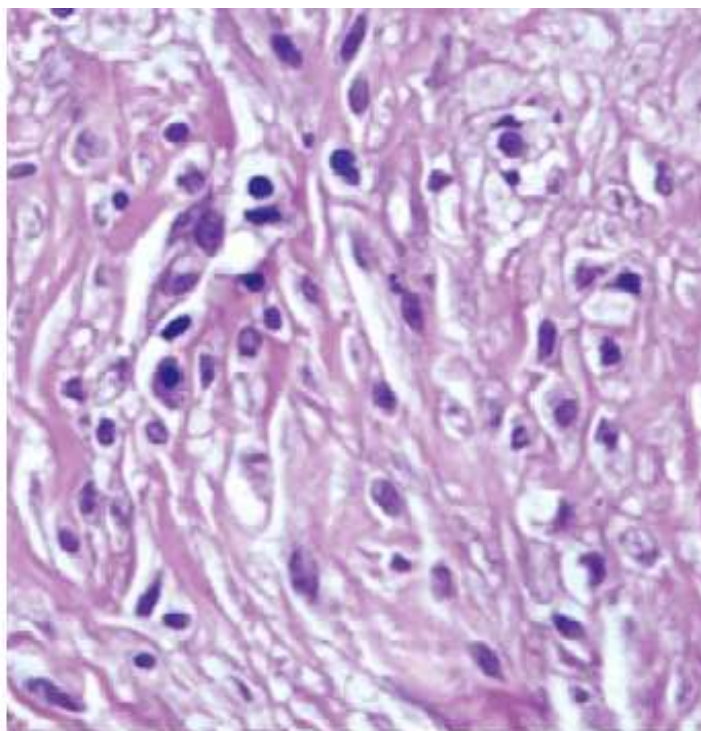
в

Рис. 3.7, в – зрілий келоїдний рубець шкіри через 6 міс. після поєднаного лікування. Помірно витончені пучки колагенових волокон. Трепанобіоптат. Забарвлення Гематоксиліном Еозином. $\times 200$

Колагенові волокна визначаються у вигляді щільних, широких, еозинофільних, хаотично розміщених структур різного розміру, місцями фрагментованих. Пучки гіалінізованих колагенових волокон в келоїдному рубці оточені різною кількістю екстрацелюлярного міксоїдного матриксу.

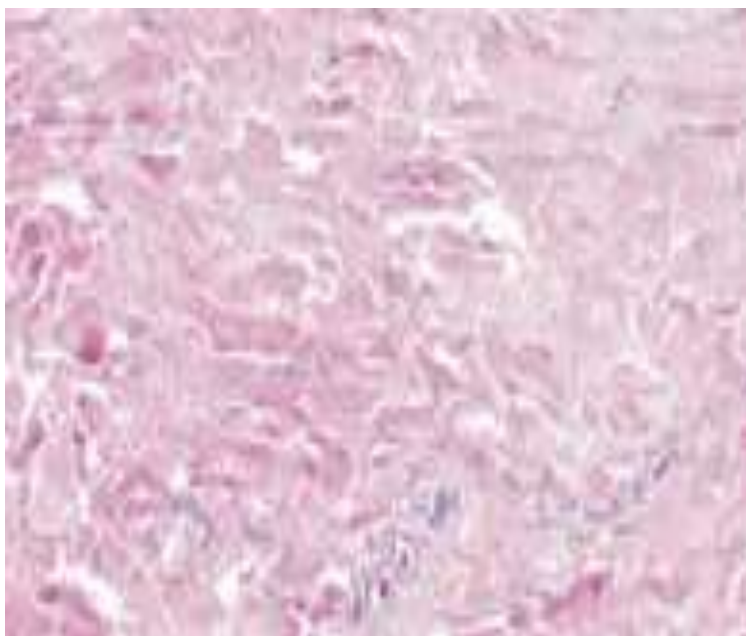
Через 6 міс. відмічалось структуроване (паралельне) розміщення колагенових волокон на фоні поєднання хірургічного лікування та застосування локального введення дипроспану разом із протирецидивними заходами.

Морфологічні зміни в ділянці незрілого келоїдного рубця з шириною основи менше 2 мм показана на рис. 3.8, а–3.8, в.



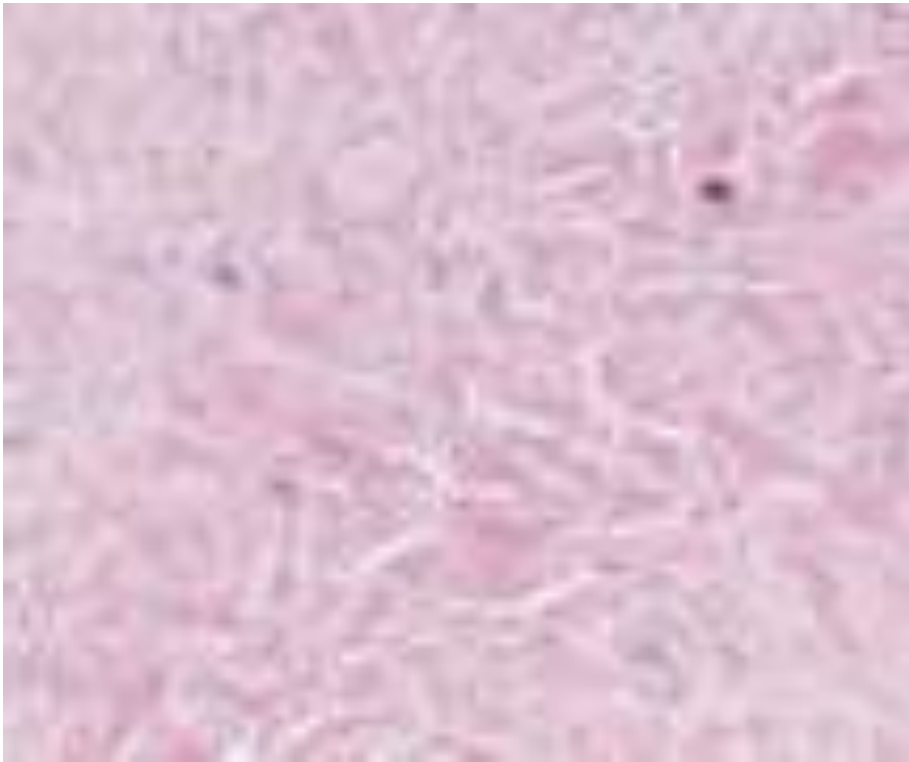
a

Рис. 3.8. *a* – незрілий келоїдний рубець шкіри з основою менше 2 мм за 7 днів до лікування. Помірна кількість фібробластів і фіброцитів та помірна кількість колагенових волокон. Трепанобіоптат. Забарвлення Гематоксиліном Еозином, збільшення $\times 400$



б

Рис. 3.8, *б* – незрілий келоїдний рубець шкіри через 1 міс. після консервативного лікування. Помірної товщини пучки колагенових волокон. Трепанобіоптат. Забарвлення Гематоксиліном Еозином. $\times 40$

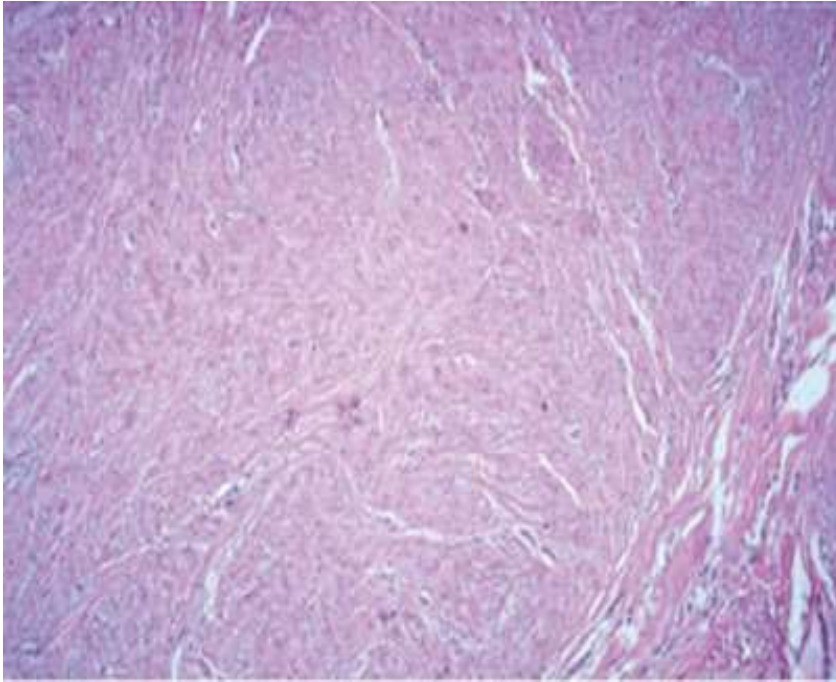


в

Рис. 3.8, *в* – незрілий келоїдний рубець шкіри через 6 міс. після консервативного лікування. Помірної товщини пучки колагеноих волокон. Трепанобіоптат. Забарвлення Гематоксиліном Еозином. $\times 40$

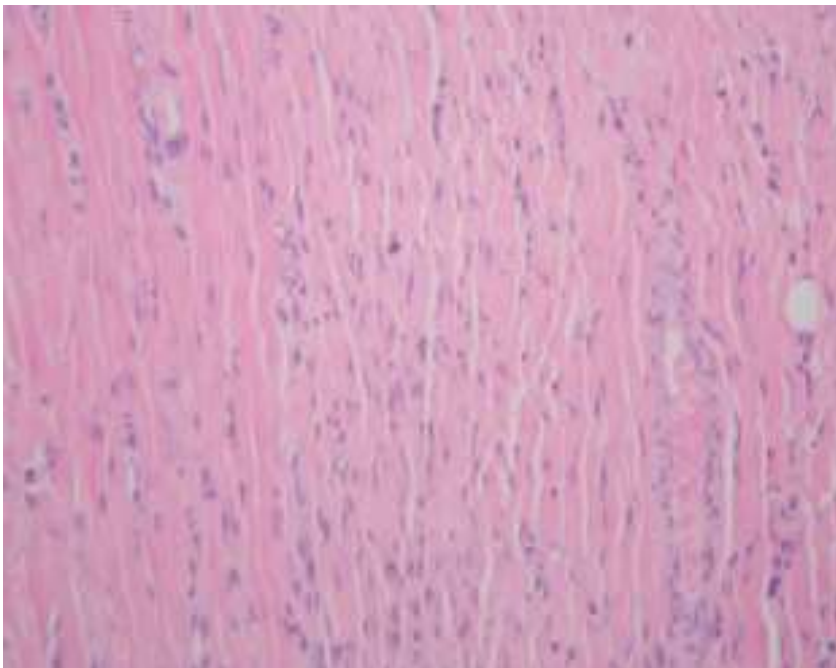
Як видно на рис 3.8, *а*–3.8, *в* – у незрілому келоїдному рубці визначається запальна інфільтрація помірної вираженості периваскулярної локалізації поруч із поодинокими опасистими клітинами. Через 6 міс. після лікування визначалася менша кількість клітинних елементів, що вказувало на зниження інтенсивності запального процесу на фоні пригнічення міграції клітин після застосування дипроспану.

Гістологічні зміни в процесі лікування у випадках гіпертрофічних рубців продемонстровані на рис. 3.9–3.10.



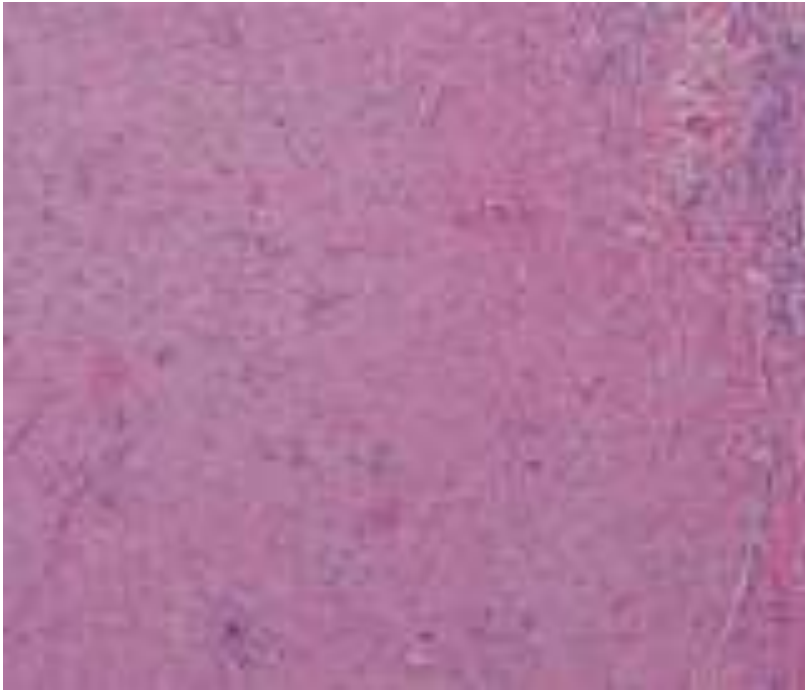
a

Рис. 3.9, *a* – зрілий гіпертрофічний рубець шкіри з широкою основою (більше 2 мм) за 5 днів до лікування. В помірній кількості клітини сполучної тканини та колагенові волокна. Трепанобіоптат. Забарвлення Гематоксиліном Еозином. $\times 40$



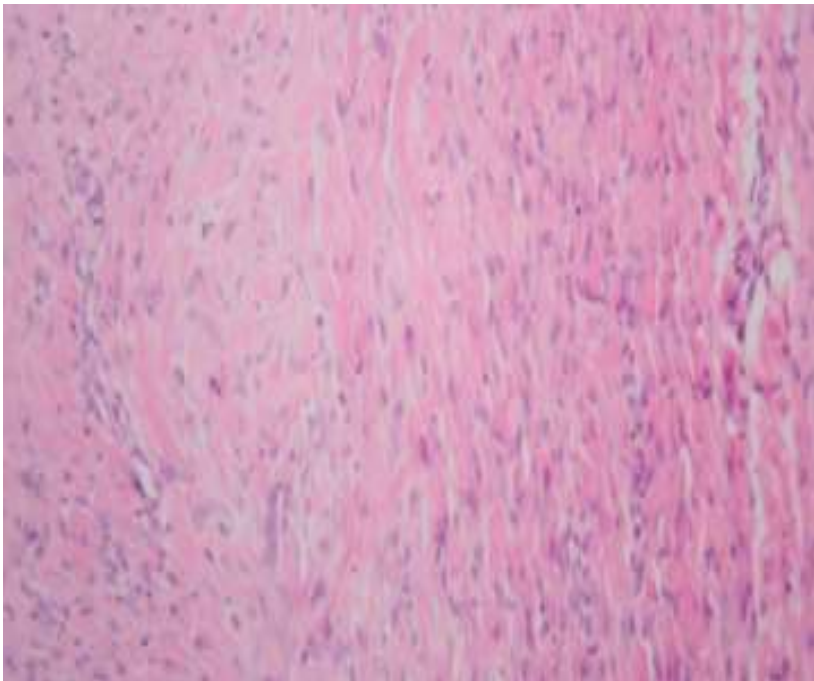
б

Рис. 3.9, *б* – зрілий гіпертрофічний рубець шкіри через 1 міс. після поєднаного лікування. Більша кількість клітин сполучної тканини у порівнянні з кількістю колагенових волокон. Трепанобіоптат. Забарвлення Гематоксиліном Еозином. $\times 200$



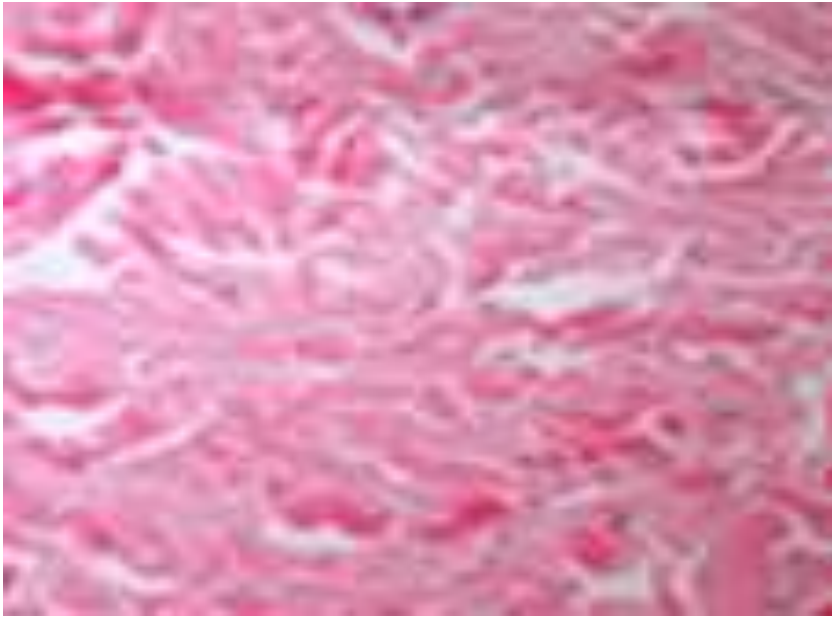
б

Рис. 3.9, *б* – зрілий гіпертрофічний рубець шкіри через 6 міс. після поєднаного лікування. Помірна кількість клітин сполучної тканини та витончені пучки колагенових волокон. Трепанобіоптат. Забарвлення Гематоксиліном Еозином. $\times 200$.



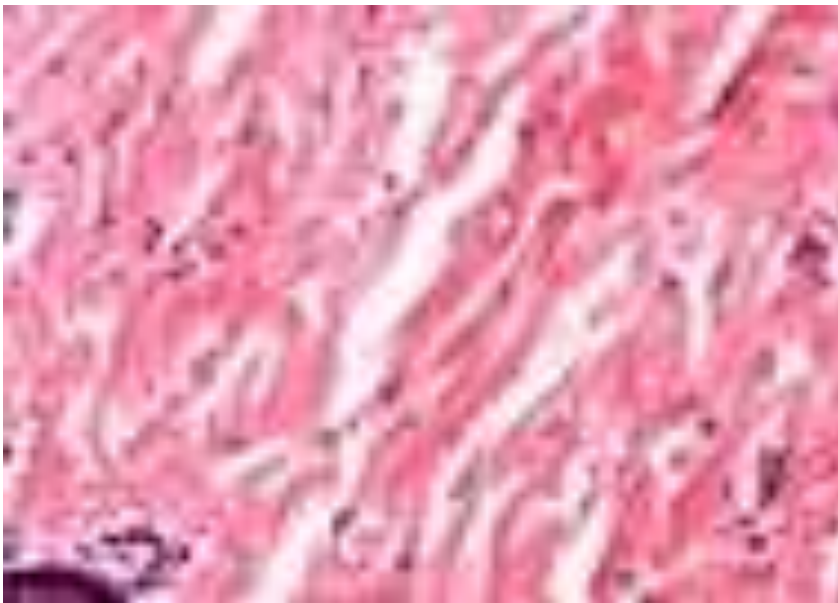
а

Рис. 3.10, *а* – незрілий гіпертрофічний рубець шкіри (з основою менше 2 мм) за 7 днів до лікування. Переважання у рубці клітин сполучної тканини та велика кількість колагенових волокон. Трепанобіоптат. Забарвлення Гематоксиліном Еозином. $\times 200$



б

Рис. 3.10, *б* – незрілий гіпертрофічний рубець шкіри через 1 міс. після консервативного лікування. Помірно витончені пучки колагенових волокон та невелика кількість клітин сполучної тканини. Трепанобіоптат. Зabarвлення Гематоксиліном Еозином. $\times 200$



в

Рис. 3.10, *в* – незрілий гіпертрофічний рубець шкіри через 6 міс. після консервативного лікування. Тонкі пучки колагенових волокон, невелика кількість клітин сполучної тканини. Трепанобіоптат. Зabarвлення Гематоксиліном Еозином. $\times 200$

Як видно з рис. 3.9, *а–3.9, в*, в гіпертрофічному рубці визначається значна кількість фібробластів достатньо великих розмірів, розвинута мережа мікросудин та запальна інфільтрація (в незрілих рубцях). Базальні клітини розміщуються неупорядковано, на відміну від келоїдних рубців, визначаються горизонтально орієнтовані хвилясті колагенові волокна. Відмічається формування вузлів з волокон. Екстрацелюлярний міксоїдний матрикс відсутній, лише у випадках незрілих рубців визначається незначна периваскулярна інфільтрація. На фоні лікування визначається зменшення обсягу колагенових волокон, вузлів та запальних клітинних елементів.

За допомогою УЗД проводився моніторинг рубця, який полягав у скануванні його до лікування та після лікування, що давало можливість оцінити об'єм рубцевих змін і глибину поширеності процесу в межах здорових тканин. Оцінюючи стан рубцевої тканини виявили зміщення глибоких відділів дерми допереду на 730 мкм. В зоні рубця середня ехогенність становила 60 од., що є більшим середньої ехогенності оточуючої дерми (30 од.). В зоні рубця визначаються гіперехогенні (70–100 од.) поздовжні ділянки довжиною 140–450 мкм і шириною 10–60 мкм, розміщені по всій товщині дерми і підшкірної клітковини.

Таким чином методом ультразвукової діагностики встановлено, що зрілій рубцевій тканині характерно більш компактне розміщення волокон дерми, підвищення акустичної щільності, та наявність даних про ймовірне переважання в структурі зрілого рубця колагенових волокон I типу (рис. 3.11; 3.12).

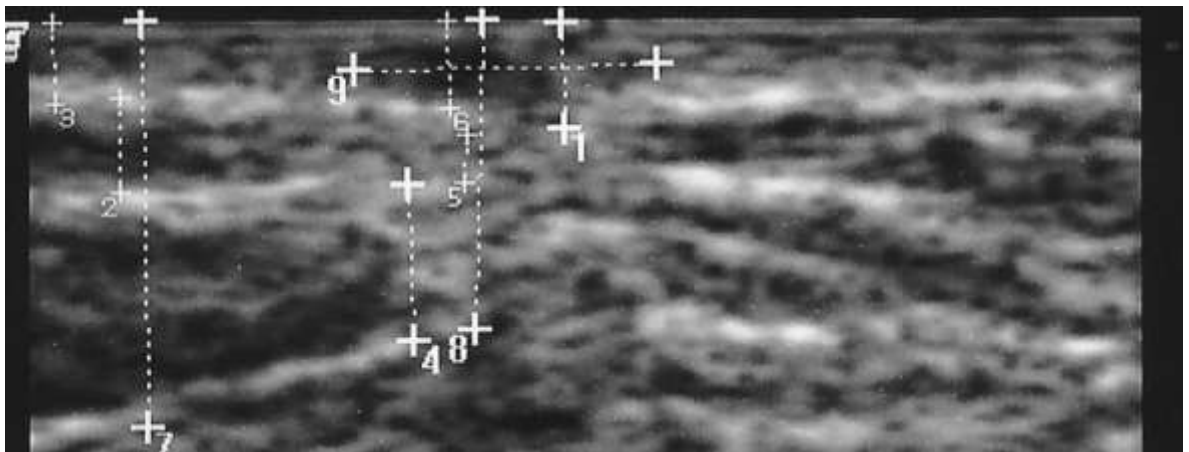


Рис. 3.11



Рис. 3.12

Рис. 3.11–3.12. Ультразвукова ехограма келоїдного рубця в В режимі датчиком з частотою 20 МГц

Згідно даних рис 3.11 та 3.12 – відсутня структурна диференціація в зоні рубця та чіткі межі між здоровою і рубцевою тканиною.

Таким чином в основних підгрупах протягом 6 місяців періодично, при потребі, проводилось повторне введення розчину дипроспану та лідокаїну в рубцеві ділянки, що, на відміну від групи порівняння забезпечило задовільний кінцевий результат. Слід зазначити, що у 2 жінок підгрупи А у зв'язку з недотриманням вказаних умов після ін'єкцій було виявлено неповний ефект лікування рубців, але це було ліквідовано в період 12 місяців від початку дослідження.

Таким чином, на відміну від двох основних підгруп, в контрольній групі пацієнток, яким проводили лише хірургічне висічення рубця, відмічався рецидив патологічного рубцеутворення, що свідчить про недостатню ефективність даного способу боротьби з рубцевими дефектами. Ізольоване хірургічне висічення РД молочних залоз не призводить до повної їх ліквідації. Слід комплексно підходити до підбору способів лікування РД з урахуванням анамнезу пацієнток, наявності інфекційних ускладнень при загоюванні попередніх рубців, а також виділяти групи ризику рецидиву РД та застосовувати відповідні методи щодо їх профілактики у виділеній групі пацієнток. Все це свідчить про необхідність індивідуального підходу до лікування РД на молочних залозах у пацієнток з приводу незлоякісних хірургічних втручань на молочних залозах.

3.2. Результати лікування пацієток групи порівняння

Інтраопераційний та динамічний моніторинг рубця даним пацієнткам не проводився за даними, отриманими в установах, де проводилось висічення патологічного рубця. У пацієток контрольної групи не застосовувались протирецидивні засоби протягом періоду спостереження.

Ефективність проведених лікувальних заходів проводили за визначенням типу кінцевого рубця станом через 1, 3 та 6 міс. від моменту лікування (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Кількісне порівняння РД та нормотрофічних рубців групи порівняння після їх хірургічного висічення (% [95% ДІ])

Тип рубця	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Нормотрофічні	5 (11,1 [3,7–21,8] %)	3 (6,6 [1,3–15,7] %)	2 (4,4 [0,4–12,3] %)
Гіпотрофічні	2 (4,4 [0,4–12,3] %)	0	0
Келоїдні	18 (40 [26,3–54,5] %)	22 (48,9 [34,5–63,3] %)	23 (51,1 [36,7–65,5] %)
Гіпертрофічні	20 (44,5 [30,4–59] %)	20 (44,5 [30,4–59] %)	20 (44,5 [30,4–59] %)

Як видно з табл. 3.2, у результаті застосування лише хірургічного висічення рубців станом через 1 місяць констатовано наступні результати. Рецидив келоїдних рубців мав місце у 18 жінок (40 %) і складає ефективність лише 14,3 %. Гіпертрофічні рубці станом через 1 місяць відновились у 20 жінок (44,5 %) що свідчить про ефективність 16,7 %. Нормотрофічні рубці у цей же часовий проміжок констатовано у 5 жінок (11,1 %), гіпотрофічні рубці – у 2 (4,4 %) жінок. Через 3 та 6 міс. відмічено збільшення кількості рецидивів келоїдних рубців (48,9 % та 51,1 % відповідно). Описані вище результати зображено у вигляді діаграми (рис. 3.14).



Рис. 3.14 Кількісне співвідношення рубців до і після лікування у контрольній групі.

Слід зауважити, що протягом проведення нашої роботи оцінка результатів лікарем і пацієнтом іноді відрізнялись. Частина жінок розцінювала гіпотрофічний рубець як добрий результат а частина – як задовільний. Зважаючи на інформативність застосування порівняльної характеристики відповідей пацієнток на результат проведених способів лікування, як видно з таблиці 4.2 (див Розділ 4), можна зробити висновок про визнання гіпотрофічного рубця в якості доброго суб'єктивного критерію при суб'єктивній оцінці результатів лікування пацієнтами, які брали участь в нашому дослідженні.

Післяопераційних ускладнень відмічено не було.

Результати, подані в розділі, висвітлені в роботах:

1. Саволук С. І. Досвід комплексного лікування пацієнтів з рубцями, деформацією та дефектом молочних залоз унаслідок опіків / С. І. Саволук, В. С. Савчин, Г. О. Рибчинський // Хірургія України. – 2016. – № 4. – С. 94–99.

2. Саволук С. І. Алгоритм лікувально-профілактичних заходів при рубцевих дефектах на молочних залозах / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Вісник морфології. – 2016. – № 2. – Т. 22. – С. 385–387.

3. Рибчинський Г. О. Деякі аспекти ведення пацієнток з рубцями молочних залоз з хронічною запальною фіброзно-кистозною мастопатією та

секторальними резекціями в анамнезі / Г. О. Рибчинський // Галицький Лікарський Вісник. – 2016. – Т. 23, № 3. Ч. 3. – С. 10–12.

4. Саволук С. І. Комплексний патогенетичний підхід до лікування та профілактики рецидивів рубців молочних залоз у пацієнток внаслідок маститів / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2017. – Вип. 28. – С. 534–540.

5. Саволук С. І. Вибір методу лікування та профілактики рубців після операцій з приводу доброякісних захворювань молочної залози / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Вісник наукових досліджень. – 2019. – № 1 (94). – С. 24–27.

РОЗДІЛ 4

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ МІЖ ДОСЛІДЖУВАНИМИ ПІДГРУПАМИ ТА ГРУПОЮ ПОРІВНЯННЯ

4.1. Порівняння клінічних результатів між групами

Завдяки поєднаному застосуванню глюкокортикоїдів, компресійної пов'язки та силіконового пластира у підгрупі А вдалося досягнути редукції посилення колагеногенезу, капілярогенезу і як наслідок унеможливлення відновлення рубцевої тканини.

При гістологічному дослідженні видалених рубців в тканині виявляли колаген I і III типу. Келоїдні рубці характеризувалися значною васкуляризацією, щільністю мезенхімальних клітин та стоншенням епідермального клітинного шару, утворенням характерних клубків колагенових волокон. Під час загоєння рани і формування рубця внаслідок хірургічної травми відбувається блокада апоптозу фібробластів та колагенолізу. Виникнення келоїдних та гіпертрофічних рубців суттєво вища у пацієнтів, що мали схильність, яка проявлялась надмірним депонуванням колагену.

Характерною ознакою келоїдних рубців в місці переходу в здорову структуру шкіри були заміщення сосочкового шару дерми пучками колагенових волокон, які місцями інфільтративно склеювались між собою та заміщували сосочковий шар. Тут же виявлялися і мікросудинні сплетення.

При забарвленні методикою Маллорі, біля гомогенних гіалінових мас у центрі розташовувались майже повністю зруйновані ділянки фібриноїдного набухання колагенових волокон. Характерна наявність в цій зоні базofilних волокнистих фрагментів та ділянки набухлих колагенових волокон з утворенням фібриноїдних волокнистих структур. При забарвленні методикою Харта місці переходу дерми в келоїдний рубець характерним було відмежування зони гіалінозу від непошкодженої дерми у вигляді грубих пучків

еластичних волокон – гіпереластозу – які візуалізовувались темно-фіолетовим кольором.

Результаті дослідження всіх трьох груп пацієнтів зображено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл рубців за морфотипами у групах до та після лікування (% , 95% ДІ)

Тип рубця		Через 1 міс.			Через 3 міс.			Через 6 міс.		
		Основна група		Група порівняння (n = 45)	Основна група		Група порівняння (n = 45)	Основна група		Група порівняння (n = 45)
		ПГА (n = 40)	ПГБ (n = 53)		ПГА (n = 40)	ПГБ (n = 53)		ПГА (n = 40)	ПГБ (n = 53)	
Нормотрофічні	n	25	37	5	25	37	3	25	36	2
	%	62,5 %	69,8 %	11,1 %*	62,5 %	69,8 %	6,6 %*	62,5 %	67,9	4,4 %*
	95% ДІ	47,1-76,7	56,9-81,3	3,7-21,8	47,1-76,7	56,9-81,3	1,3-15,7	47,1-76,7	54,9-79,7	0,4-12,3
Гіпотрофічні	n	13	12	2	13	12	0	13	12	0
	%	32,5 %	22,6 %	4,4 %*	32,5 %	22,6 %	0*	32,5 %	22,6 %	0*
	95% ДІ	19-47,6	12,5-34,8	0,4-12,3	19-47,6	12,5-34,8		19-47,6	12,5-34,8	
Келоїдні	n	2	4	18	2	4	22	2	5	23
	%	5 %	7,6 %	40 %*	5 %	7,6 %	48,9 %*	5 %	9,5 %	51,1 %*
	95% ДІ	0,5-13,8	2,1-16,1	26,3-54,5	0,5-13,8	2,1-16,1	34,5-63,3	0,5-13,8	3,1-18,7	36,7-65,5
Гіпертрофічні	n	0	0	20	0	0	20	0	0	20
	%			44,5 %*			44,5 %*			44,5 %*
	95% ДІ			30,4-59			30,4-59			30,4-59

Примітка: * – різниця між підгрупою А основної групи і групою порівняння достовірна («ксі»-квадрат; $p < 0,01$); ° – різниця між підгрупою Б основної групи і групою порівняння достовірна («ксі»-квадрат; $p < 0,01$)

З таблиці видно, що у пацієток основної групи вдалося досягти суттєвого зниження патологічного рубцеутворення з низьким відсотком рецидивів. Таким чином, після застосування розробленого алгоритму лікування констатовано повний регрес гіпертрофічних та частковий – келоїдних рубців. Внаслідок проведеного комплексу заходів з'явилася група пацієток з гіпотрофічними та нормотрофічними рубцями. Натомість, у групі порівняння відзначався значно більший відсоток рецидивів гіпертрофічних та келоїдних рубців ($p < 0,05$ у порівнянні з основною групою) з тенденцією до продовження

патологічних процесів рубцювання через 3 міс. з моменту проведення лікування.

В досліджуваних підгрупах основної групи протягом 6 місяців періодично при потребі проводилась корекція рубцевих ділянок що, на відміну від групи порівняння, забезпечило задовільний кінцевий результат (табл. 4.1).

Протягом проведення нашої роботи оцінка результатів лікарем і пацієнтом іноді відрізнялись. Про це свідчать дані в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Об'єктивна та суб'єктивна оцінка результатів лікування РД молочних залоз усіх трьох груп пацієнтів (% [95% ДІ])

Групи пацієнток	Об'єктивні результати	Суб'єктивні результати
	Після лікування (6 міс.)	
Основна підгрупа А 40 пацієнток	добрий результат: Нормотрофічні рубці 25 (62,5 [47,1–76,7] %) задовільний результат: Гіпотрофічні 13 (32,5 [19–47,6] %) незадовільний результат: Келоїдні 2 (5 [0,5–13,8] %)	добрий результат: Нормотрофічні рубці 27 жінок – 67,5 [52,4–81] %; Гіпотрофічні 7 (17,5 [7,5–30,6] %) задовільний результат: Гіпотрофічні 4 (10 [2,8–21,1] %) Келоїдні 2 (5 [0,5–13,8] %)
Основна підгрупа Б 53 пацієнтки	добрий результат: Нормотрофічні рубці 36 (67,9 [54,9–79,7] %) задовільний результат: Гіпотрофічні 12 (22,6 [12,5–34,8] %)	добрий результат: Нормотрофічні рубці 36 (67,9 [54,9–79,7] %) Гіпотрофічні 7 жінок – 13,2 [5,5–23,5] %

Закінчення табл. 4.2

Групи пацієнток	Об'єктивні результати	Суб'єктивні результати
	Після лікування (6 міс.)	
	незадовільний результат: Келоїдні 5 (9,5 [3,1-18,7] %)	задовільний результат: Гіпотрофічні 5 жінок – 9,4 [3,1-18,7] % Келоїдні 5 (9,5 [3,1–18,7] %)
Група порівняння 45 пацієнток	добрий результат: Нормотрофічні рубці 2 жінки – 4,4 [0,4–12,3] % задовільний результат: 0 % Незадовільний результат: Келоїдні рубці 22 жінки - 48,9 [34,5–63,3] % Гіпертрофічні 20 жінок – 44,5 [30,4–59] %	добрий результат: Нормотрофічні рубці 2 жінки – 4,4 [0,4–12,3] % задовільний результат: 0 % Незадовільний результат: Келоїдні рубці 22 жінки - 48,9 [34,5–63,3] % Гіпертрофічні 20 жінок – 44,5 [30,4–59] %

Як видно з табл. 4.2, результати лікувально-профілактичних заходів з усунення рубців молочних залоз співставляли з морфотипом рубця наступним чином:

- нормотрофічний рубець – добрий результат;
- гіпотрофічний рубець – задовільний результат;
- гіпертрофічний рубець – незадовільний результат.

Суб'єктивні результати дослідження базувались на оцінці пацієнта результату проведеного лікування. Пропонувались варіанти відповіді:

- добрий результат;
- задовільний результат;
- незадовільний результат.

Як вказано в табл. 4.2 ми бачимо, що в підгрупах основної групи, на відміну від результатів групи порівняння, суб'єктивні результати кращі по оцінюванні за об'єктивні. Ці ж дані у порівнянні між трьома групами зображені на рис. 4.4.

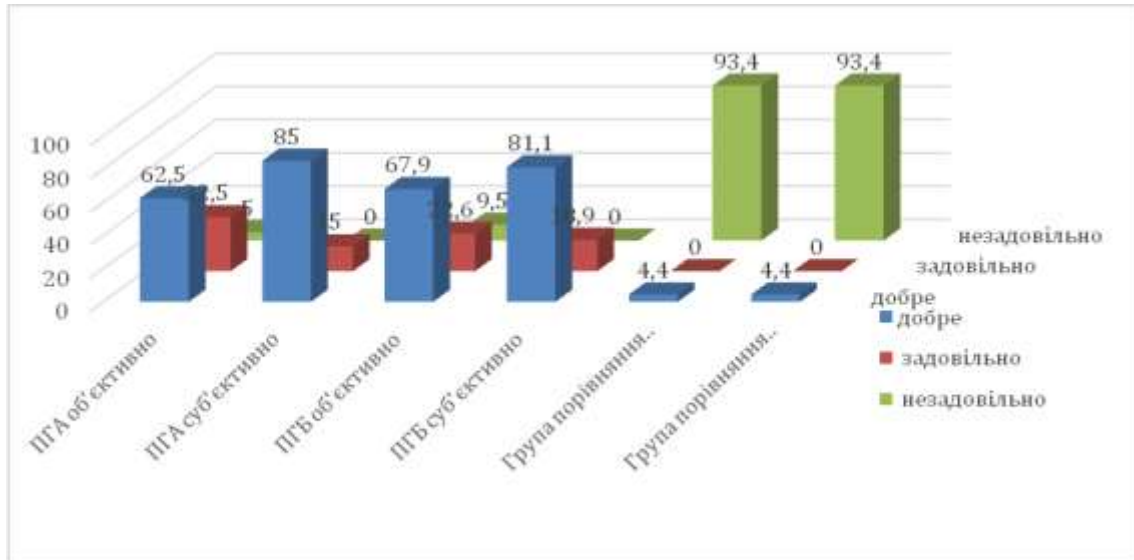


Рис. 4.4. В результаті лікування повністю ліквідовано утворення гіпертрофічних рубців та суттєво знижено ризик повторного утворення келоїдних рубців

У випадках, коли, незважаючи на застосовані лікувально-профілактичні заходи, відмічався рецидив утворення келоїдних рубців, їхня клінічна вираженість була суттєво меншою, ніж до початку лікування, що розцінювалось пацієнтками як позитивний результат. Саме тому було створено порівняльну характеристику для пацієнтів суб'єктивних та об'єктивних результатів проведених заходів.

Частина жінок оцінювали зміну келоїдного рубця на гіпотрофічний як добрий результат, хоча об'єктивно така ситуація оцінювалась інакше.

Суб'єктивна оцінка результату відрізняється від об'єктивного за рахунок того, що частина жінок з гіпотрофічними рубцями констатують їх як позитивний результат лікування.

Отже, навіть наша «невдача», тобто гіпотрофічний рубець, пацієнтками сприймається як позитивний результат у порівнянні зі скаргами, які мали місце до початку лікування – біль, тертя рубця в бюстгалтері.

Частина жінок розцінювала гіпотрофічний рубець як добрий результат а частина – як задовільний. Зважаючи на інформативність застосування порівняльної характеристики відповідей пацієнток на результат проведених способів лікування, як видно з таблиці, можна зробити висновок про визнання гіпотрофічного рубця в якості доброго суб'єктивного критерію при суб'єктивній оцінці результатів лікування пацієнтами, які брали участь в нашому дослідженні.

В дослідженні реєструвалась суб'єктивна оцінка рубців пацієнтами в динаміці за шкалою POSAS (табл. 4.3–4.4).

Таблиця 4.3

**Значення показників за шкалою POSAS в динаміці за оцінкою пацієнток
(Me (25-ий перцентиль; 75-ий перцентиль))**

	Візит	Біль	Колір	Свербіж	Жорст- кість	Щіль- ність	Неодно- рідність	Загаль- ний бал
Під- група А	за 3–5 днів	4 (2,4; 5)	5 (5; 8)	5,5 (4; 6,5)	5 (5; 7)	6,3 (4,9; 8)	7 (5,2; 7,6)	34 (32; 36)
	через 1 міс.	2 (1,4; 3)	3 (2,5; 4,2)	5 (4; 6)	4,6 (3,6; 6)	5 (4,6; 7)	6 (4; 6,8)	25,2 (22,5; 30)
	через 3 міс.	2 (1; 3)	2,8 (2; 4)	4,8 (3,8; 6)	4,5 (3; 5,8)	5 (4; 6)	5,6 (3,8; 6,2)	24,5 (21,5; 28)
	через 6 міс.	2 (1; 3)	2,8 (2;4)	4,8 (3,8; 6)	4,5 (3; 5,8)	5 (4; 6)	5,6 (3,8; 6,2)	24,5 (21,5;28)
Під- група Б	за 3–5 днів	4,2 (2; 5)	5 (4,7; 8)	5,4 (4; 6,8)	5 (5; 7,5)	6 (4,5; 7)	6,5 (4,7; 8)	31 (29; 32,4)
	через 1 міс.	2,4 (1,3; 4)	3 (2; 4,6)	5,2 (4,2; 6)	4 (3; 6,2)	5,2 (3; 6,2)	6 (4,5; 6,5)	26 (23; 31,5)
	через 3 міс.	2,2 (1; 3)	2,4 (2;3)	4,8 (3,8; 6)	4,5 (3; 5,8)	5 (4; 6)	5,6 (3,8; 6,2)	24 (20; 27,5)
	через 6 міс.	2,2 (1; 3)	2,4 (2; 3)	4,8 (3,8; 6)	4,5 (3; 5,8)	5 (4; 6)	5,6 (3,8; 6,2)	24 (20; 27,5)
Група порів- няння	за 3–5 днів	3,5 (2; 4)	4,2 (4; 7)	5 (4; 6,2)	5,2 (4,8; 7)	6 (5; 7)	6,8 (5,5; 7,4)	32 (30,2; 33)
	через 1 міс.	3 (2; 4,2)	4 (3,8; 6)	5 (4; 6,2)	5 (4; 7)	5,8 (4,8; 6,6)	6,6 (5,4; 7)	31,5 (29,5; 32)*
	через 3 міс.	3,2 (2; 4,5)	4 (3; 6)	5,2 (4; 6)	4,8 (4; 6,7)	5,5 (4,6; 7)	6,4 (5; 7,2)	31,2 (29;32,5)*°
	через 6 міс.	3,2 (2; 4,5)	4 (3; 6)	5,2 (4; 6)	4,8 (4; 6,7)	5,5 (4,6; 7)	6,4 (5; 7,2)	31,2 (29; 32,5)*

Примітка: * – різниця між підгрупою А основної групи і групою порівняння достовірна (тест Уїтні-Манна; $p < 0,05$); ° – різниця між підгрупою Б основної групи і групою порівняння достовірна (тест Уїтні-Манна; $p < 0,05$).

Проведений аналіз суб'єктивних критеріїв виявив суттєве зменшення болю та щільності рубців у пацієток основної групи через 1, 3 та 6 міс. після проведення лікувально-профілактичних заходів. Також пацієтки визначали виражену зміну кольору рубця від червоного до блідо-рожевого, при цьому визначалось зменшення інтенсивності забарвлення рубця. Окрім цього, визначали покращення структури рубця, зниження його щільності та жорсткості. Зазначені зміни стосувались нормотрофічних та гіпотрофічних рубців, які найбільше реєструвались в основній групі. Рецидиви патологічних рубців у групі порівняння асоціювалися зі збереженням дискомфортних відчуттів в області рубця та відновлення яскравого забарвлення рубця через 1, 3 та 6 міс.

Проведений аналіз суб'єктивних критеріїв через 1, 3 та 6 після завершення лікування виявив достовірне зменшення дискомфортних відчуттів у пацієток основної групи (біль, свербіж тощо), натомість у пацієток групи порівняння значної позитивної динаміки відмічено не було у зв'язку з великим відсотком рецидивів патологічних рубців (келоїдні рубці відновились у 51,1 % випадків, гіпертрофічні рубці – у 44,5 % випадків через 6 міс спостереження).

За шкалою POSAS з боку лікаря оцінювались наступні показники: васкуляризація, пігментація, щільність, висота та еластичність рубця з вираховуванням загального балу. Особливо яскраво спостерігалась динаміка у підгрупах основної групи, де вже на 2-му візиті визначались нормотрофічні рубці у більш ніж половини пацієток. Результати отримані в основних підгрупах та групі порівняння зображені у табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Значення показників за шкалою POSAS в динаміці за оцінкою лікаря

Групи пацієток	Візит	Васкуляризація	Пігментація	Щільність	Висота	Еластичність	Площа рубця відносно площі рани	Загальний бал
Підгрупа А	за 3–5 днів	4 (2,4; 5)	6 (5,5; 8)	6 (5; 8)	5 (4;8)	6,4 (4,5; 8)	5 (3;6)	29 (27;32)
	через 1 міс.	2,2 (1; 3)	2 (2,5; 4,2)	4 (3; 6)	4 (3,2;5)	5 (4,2; 7,2)	2 (1,2; 3)	22 (20; 24,5)
	через 3 міс.	2 (1; 3)	2,8 (2; 4)	4,8 (3,8; 6)	4,5 (3; 5,8)	5 (4; 6)	1,9 (1; 2,4)	21,5 (19,5;25)
	через 6 міс.	2 (1; 3)	2,8 (2; 4)	4,8 (3,8; 6)	4,5 (3; 5,8)	5 (4; 6)	1,9 (1; 2,4)	21,5 (19,5;25)

Групи пацієн-ток	Візит	Васкуля-ризація	Пігмен-тація	Щіль-ність	Висота	Елас-тичність	Площа рубця віднос-но площі рани	Загаль-ний бал
Підгрупа Б	за 3–5 днів	3,8 (2,3; 5)	5,8 (5; 8)	6,2 (5; 8)	5 (3; 8)	6,2 (4; 8)	4,7 (2,7; 6)	28,5 (25;31)
	через 1 міс.	2 (1,4; 3)	2 (2,2; 4)	3,8 (2,8; 6)	3,8 (3; 5)	5 (4; 7)	1,8 (1,1; 2,3)	22,5 (21;25)
	через 3 міс.	2 (1,2; 3,1)	2,5 (1,8; 3)	4,5 (3; 6)	4,7 (3; 6)	5,2 (3,8; 6)	1,8 (1; 2,2)	22 (18;24)
	через 6 міс.	2 (1,2; 3,1)	2,5 (1,8; 3)	4,5 (3; 6)	4,7 (3; 6)	5,2 (3,8; 6)	1,8 (1; 2,2)	22 (18; 24)
Група порів-няння	за 3–5 днів	3,3 (2; 4)	6 (5;7)	6 (4; 7)	5,4 (4,2; 6)	6 (5,4; 8)	4,9 (2,1; 6)	29,5 (30,2; 33)
	через 1 міс.	3,5 (2; 5)	6 (4,8; 7,2)	6,2 (4; 7)	5 (4; 6,2)	6 (4,5; 7)	5 (4,2; 6,2)	30,5 (29,5;32)*
	через 3 міс.	4 (3; 5)	5 (3,5; 6,6)	6 (5; 7,2)	5 (4,2; 6,9)	5,8 (5; 6,2)	4,9 (3,8; 6,2)	30 (29;32,5)*
	через 6 міс.	4 (3; 5)	5 (3,5; 6,6)	6 (5; 7,2)	5 (4,2; 6,9)	5,8 (5; 6,2)	4,9 (3,8; 6,2)	30 (29;32,5)*

Примітка: * – різниця між підгрупою А основної групи і групою порівняння достовірна (тест Уїтні-Манна; $p < 0,05$); – різниця між підгрупою Б основної групи і групою порівняння достовірна (тест Уїтні-Манна; $p < 0,05$)

У пацієнток основної групи відмічалось прогресивне зниження васкуляризації рубця, збліднення, наближення щільнісно-еластичних характеристик до таких у нормальної шкіри при кожному наступному візиті. Співвідношення площі рубця відносно площі вихідної рани на фоні лікування суттєво зменшилось. Натомість значимих об'єктивних змін у пацієнток групи порівняння практично не визначалось у зв'язку з високим відсотком рецидивів патологічних рубців.

4.2. Порівняння імунологічних та імуногістохімічних даних у групах

Успішне загоєння ран є складним процесом, який вимагає координації взаємодії численних факторів росту, різних типів клітин та компонентів позаклітинного матриксу. Існують доказові дані, що IL-10 є ключовим фактором, що забезпечує здатність плода загоювати пошкоджені тканини без рубців. Окрім того, активація IL-10 сприяє безрубцевому загоєнню тканин і в

постнатальному періоді [7], саме тому даний серологічний маркер використовувався для оцінки динаміки РД у даній роботі. Рівні ІЛ-10 які вивчалися у сироватці ряду пацієнток з нормотрофічними, гіпертрофічними та келоїдними рубцями у нашому дослідженні подані в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Середні рівні та стандартні відхилення рівня ІЛ-10 сироватки серед пацієнток з патологічними та нормальними рубцями

Тип рубця	Сироватковий рівень ІЛ-10 (пг/мл)		
	<i>n</i>	Середнє значення	Стандартне відхилення
Келоїдні	10	13,1	1,5
Гіпертрофічні	8	15,8	0,9
Нормотрофічні	12	26,2*	3,82

Примітка: * – різниця між показниками порівняно з іншими групами достовірна (дисперсійний аналіз).

Як видно з табл. 4.5, вищі рівні ІЛ-10 у сироватці асоціювались з утворенням нормотрофічних рубців. Отримані дані співставні з результатами експериментальних досліджень у літературі, в яких демонструвався стимулюючий вплив топічних стероїдів на виділення протизапального ІЛ-10.

У пацієнток, включених в дослідження, визначались показники ІЛ-10 сироватки до лікування та протягом 6 міс., що зазначено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Динаміка рівня ІЛ-10 сироватки (пг/мл) у пацієнток до початку та протягом проведеного лікування

Групи дослідження	Термін дослідження		
	За 3–5 днів	Через 3 місяці	Через 6 місяців
ПГА			
<i>N</i>	10	10	10
Середнє значення	14,2	18,4	23,7*

Групи дослідження	Термін дослідження		
	За 3–5 днів	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Стандартне відхилення	2,6	3,71	1,97
ПГБ			
N	10	10	10
Середнє значення	12,5	16,2	21,4*
Стандартне відхилення	1,3	1,8	2,33
Група порівняння			
N	10	10	10
Середнє значення	15,1	16,5	16,8
Стандартне відхилення	0,9	2,6	1,18

Примітка: * – різниця між показниками порівняно з іншими групами достовірна (дисперсійний аналіз).

Як видно з таблиці 4.6, на фоні застосованих методів лікування сироваткові рівні ІЛ-10 основної групи (ПГА та ПГБ) збільшились, що вказує на поєднаний локальний та системний вплив застосованих лікувальних заходів. Ізольоване висічення рубця в групі порівняння не призвело до значимих змін рівнів ІЛ-10 плазми.

Келоїдні рубці можна розцінювати як фібропроліферативні пухлини, що характеризуються надмірним накопиченням компонентів позаклітинного матриксу. Відомо, що активна форма вітаміну D інгібує проліферацію

келоїдних фібробластів шляхом пригнічення вироблення позаклітинного матриксу, індукованого трансформуючим фактором росту β (TGF- β) та підвищеною активністю матричної металопротеїнази (MMP). У свою чергу, MMP-9 відповідає за біодеградацію колагену 4 і 5 типу. MMP-2, з іншого боку, є важливим фактором у регуляції складу позаклітинного матриксу, так як відповідає за розпад колагену 4 типу, що формує позаклітинний матрикс та базальні мембрани клітин. Застосування похідних вітаміну D вважається превентивною стратегією для попередження утворення келоїдного рубця [131].

У нашому дослідженні вивчалися вказані вище сироваткові показники у пацієнток з нормотрофічними, гіпертрофічними та келоїдними рубцями, що відображено в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Середні рівні та стандартні відхилення рівня 25-гідроксикальциферолу сироватки серед пацієнток з патологічними рубцями та нормальним загоєнням

Тип рубця	Сироватковий рівень 25-гідроксикальциферолу (нг/мл)		
	<i>N</i>	Середнє значення	Стандартне відхилення
Келоїдні	10	16,37	3,74
Гіпертрофічні	8	24,67	1,89
Нормотрофічні	12	30,16*	4,27

Примітка: * – різниця між показниками порівняно з іншими групами достовірна (дисперсійний аналіз).

Як видно з табл. 4.7, виявлено достовірну різницю середніх значень трьох груп пацієнток у дисперсійному аналізі ($p < 0,05$). Морфологічне дослідження видалених келоїдних рубців та трепан-біоптатів нормотрофічних рубців показало, що у клітинах келоїдної тканини практично відсутні рецептори до вітаміну D (VDR) при застосуванні непрямого імуногістохімічного методу (поліклональні кролячі антитіла до рецепторів вітаміну D3), що зображено на рис. 4.5, а, б.

*a*

Рис. 4.5, *a* – фрагмент шкіри з великою кількістю рецепторів до вітаміну D в клітинах багатошарового плоского епітелію. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецепторів вітаміну D. $\times 400$

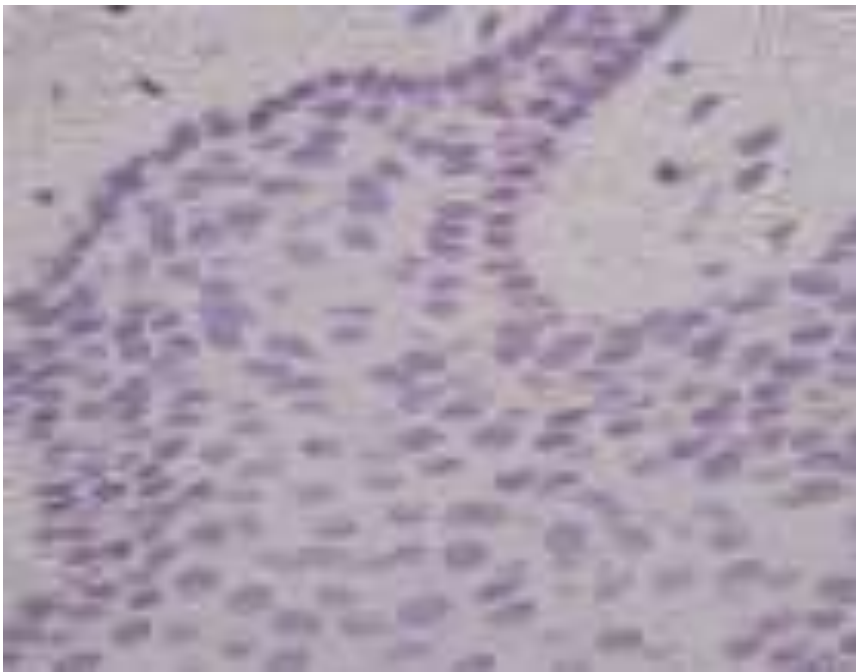
*б*

Рис 4.5, *б* – келоїдний рубець з відсутніми рецепторами до вітаміну D в клітинах багатошарового плоского епітелію. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецепторів вітаміну D. $\times 400$

Пацієнткам основної групи призначали додатково препарати вітаміну D. Динаміка сироваткових рівнів активної форми вітаміну D у пацієнток, включених в дослідження, подана в табл. 4.8

Таблиця 4.8

Динаміка рівня 25-гідроксикальциферолу сироватки (нг/мл) у пацієнток до та протягом лікування

Групи дослідження	Термін дослідження		
	За 3–5 днів	Через 3 місяці	Через 6 місяців
ПГА			
<i>N</i>	10	10	10
Середнє значення	20,5	37,1	42,7*
Стандартне відхилення	3,7	4,13	4,56
ПГБ			
<i>N</i>	10	10	10
Середнє значення	22,7	38,4	41,5*
Стандартне відхилення	2,2	2,95	3,18
Група порівняння			
<i>N</i>	10	10	10
Середнє значення	21,7	19,8	18,8
Стандартне відхилення	1,3	2,42	2,26

Примітка: * – різниця між показниками порівняно з іншими групами достовірна (дисперсійний аналіз).

Як видно з табл. 4.8 сироваткові рівні 25-гідроксикальциферолу у пацієнток, яким проводилась суплементация водним розчином вітаміну D, рівень вказаного показника в динаміці виріс, що підкреслює необхідність виявлення та корекції дефіциту вітаміну D у пацієнтів з патологічним рубцеутворенням.

Таким чином, нижчі рівні активної форми вітаміну D в сироватці асоціюються з вищим ризиком утворення келоїдних та гіпертрофічних рубців.

Отже, важливо контролювати зазначений параметр у пацієнток, що знаходяться у групі ризику щодо утворення патологічних рубців, та проводити належну профілактику призначенням холекальциферолу до нормалізації даного показника в крові.

У ряді пацієнток, включених у дослідження, визначали рівні TGF- β у сироватці (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Середні рівні та стандартні відхилення рівня TGF- β 1 сироватки серед пацієнток з патологічними рубцями та нормальним загоєнням

Тип рубця	Сироватковий рівень TGF- β 1 (пг/мл)		
	N	Середнє значення	Стандартне відхилення
Келоїдні	10	3690	197,79
Гіпертрофічні	8	4126	207,54
Нормотрофічні	12	2890*	150,33

Примітка: * – різниця між показниками порівняно з іншими групами достовірна (дисперсійний аналіз).

Встановлено, що у пацієнток, схильних до утворення гіпертрофічних рубців, відмічається суттєво вищий рівень TGF- β 1 у сироватці ($p < 0,05$).

Зміна рівнів TGF- β 1 у сироватці пацієнток, включених у дослідження, на фоні лікування, подана у таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Динаміка рівня TGF- β 1 сироватки (пг/мл) у пацієнток на фоні проведеного лікування

Групи дослідження	Термін дослідження		
	За 3–5 днів	Через 3 місяці	Через 6 місяців
ПГА			
N	10	10	10
Середнє значення	3704	3295	2957*

Групи дослідження	Термін дослідження		
	За 3–5 днів	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Стандартне відхилення	281,2	302,2	228,12
ПГБ			
N	10	10	10
Середнє значення	3429	3017	2682*
Стандартне відхилення	162,2	404,5	332,91
Група порівняння			
N	10	10	10
Середнє значення	3855	4126	4240*
Стандартне відхилення	398,1	265,5	312,77

Примітка: * – різниця між показниками порівняно з іншими групами достовірна (дисперсійний аналіз).

Як видно з табл. 4.10 сироваткові рівні TGF- β 1 у пацієток основної групи (ПГА та ПГБ) прогресивно знижувались, натомість, у групі порівняння значимих змін досліджуваного параметру на фоні застосованого лікування відмічено не було.

PAI-1 і PAI-2 (інгібітори активаторів плазміногену 1,2) є інформативними біомаркерами, які беруть участь у міграції клітин, адгезії та ангіогенезі. Вказані речовини беруть участь у регуляції активатора плазміногену урокінази, який забезпечує синтез плазміну із плазміногену. Явища фіброзу в організмі значною мірою зумовлюються високим рівнем PAI-1, що справляє інгібуючу дію на плазміноген, внаслідок чого у позаклітинному просторі надмірно накопичується фібрин.

В дисертаційному дослідженні вивчались сироваткові рівні PAI-1 у пацієток з нормотрофічними та патологічними післяопераційними рубцями на молочних залозах (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Середні рівні та стандартні відхилення рівня PAI-1 сироватки серед пацієнток з патологічними та нормотрофічними рубцями

Тип рубця	Сироватковий рівень PAI-1 (Од/мл)		
	<i>N</i>	Середнє значення	Стандартне відхилення
Келоїдні	10	4,32	1,28
Гіпертрофічні	8	2,91	0,36
Нормотрофічні	12	2,65*	0,15

Примітка: * – різниця між показниками порівняно з іншими групами достовірна (дисперсійний аналіз).

Виявлено, що середній рівень PAI-1 сироватці суттєво вищий у пацієнток з келоїдними рубцями у порівнянні з тими, у кого утворюються нормотрофічні рубці ($p<0,05$). При цьому не було встановлено значущої різниці у показниках пацієнток з гіпертрофічними рубцями відносно тих, у кого не виявлено патологічного рубцеутворення (згідно методу Стюдента). У пацієнток, включених в дослідження, визначались показники PAI-1 сироватки до лікування та через 6 міс.: за 3–5 днів – $3,91\pm0,81$ у ПГА, $3,76\pm1,12$ у ПГБ, $3,72\pm0,93$ в групі порівняння; через 6 міс. – $2,79\pm0,88$ у ПГА, $2,76\pm0,65$ у ПГБ та $3,86\pm0,98$ у групі порівняння. Визначалось суттєве зниження сироваткових рівнів PAI-1 у пацієнток основної групи на фоні лікування ($p<0,05$).

Інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) є біомаркером з гормоноподібною активністю. Через дію даного фактора посилюється поділ та дозрівання фібробластів, ріст рубцевої тканини та синтез колагену. У зразках видалених патологічних рубців та трепан-біоптатах нормальних рубців оцінювалась активність IGF-1 шляхом визначення кількості рецепторів до даного фактора у фібробластах дерми, що зображено на рис. 4.11.

*a*

Рис. 4.11, *a* – шкіра звичайної будови з відсутніми рецепторами у фібробластах до IGF-I. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецепторів IGF-I. $\times 200$

*б*

Рис. 4.11, *б* – шкіра з помірною кількістю рецепторів до у фібробластах до IGF-I. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецепторів IGF-I. $\times 200$



в

Рис. 4.11, в – велика кількість рецепторів IGF-I у фібробластах дерми в зоні келоїдного рубця. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецепторів IGF-I. $\times 200$

Результати імунофарбування оцінювались наступним чином. Якщо клітинна мембрана або цитоплазма забарвлювалась у темно-коричневий колір, це вважали позитивним результатом і оцінювали числом відповідно до відсотка забарвленої тканини. Також визначали імунореактивну інтенсивність: 0 = негативна, 1 = слабо позитивна, 2 = помірно позитивна та 3 = виражено позитивна.

У фібробластах гіпертрофічних та келоїдних рубців визначалась суттєво більша активність рецепторів IGF-I у порівнянні з трепан-біоптатами нормотрофічних рубців (при використанні методу «ксі-квадрат» для порівняння з групою, в якій у пацієток визначалось нормальне загоєння, $p < 0,05$). Отже, вплив на IGF-I з метою його пригнічення має бути однією з терапевтичних завдань при корекції патологічних післяопераційних рубців

Таким чином, протягом 6 місяців ведення трьох груп пацієнтів з РД виявлено, що лише хірургічне висічення рубців молочних залоз супроводжується високим ризиком рецидиву патологічного рубцеутворення.

Слід комплексно підходити до підбору способів лікування РД з врахуванням анамнезу пацієнток, наявності інфекційних ускладнень при загоюванні попередніх рубців з формуванням після цього РД, а також виділення групи ризику рецидиву РД та застосування відповідних методів щодо їх профілактики у виділеної групи пацієнток. Все це свідчить про необхідність індивідуального підходу до лікування РД на молочних залозах у пацієнток з приводу незлоякісних хірургічних втручань на молочних залозах.

4.3. Складання алгоритму ефективного лікування рубців молочних залоз

На основі отриманих даних нами був розроблений алгоритм лікування РД на молочних залозах. Перш за все у пацієнтки визначається тип рубця. Детально збирається анамнез та виявляються фактори ризику – аутоімунні захворювання, наявність РД інших локалізацій, куріння, цукровий діабет та інші, за можливості, визначити ступінь активності зазначених захворювань. При наявності активних аутоімунних та запальних процесів необхідне лікування у відповідних спеціалістів для мінімізації активності вказаної патології. На наступному етапі проводиться клінічне обстеження з дослідженням характеристик РД: термін існування, колір, щільність – для встановлення ступеня активності рубця, а також вимірювання його ширини. Лікування незрілих келоїдних рубців проводиться з 6 по 18 місяць його існування. Лікування незрілих гіпертрофічних рубців проводиться від 3 до 6 місяця його існування. Застосовується інструментальне визначення розмірів рубця (ультразвукове дермасканування). Враховуючи, що формування патологічних рубців є проявом системного порушення цитокінової відповіді (незалежно від наявності активного або латентного фонового метаболічного чи аутоімунного порушення), при лікуванні келоїдних та гіпертрофічних рубців застосовуються кортикостероїди з лідокаїном. При келоїдних та гіпертрофічних рубцях з шириною основи менше 2 мм тактика лікування залежить від зрілості

рубця. Для незрілих келоїдних рубців (від 6 до 18 міс.) та незрілих гіпертрофічних рубців (від 3 до 6 міс.) застосовується поєднання малоінвазивного способу лікування (інфільтрація розчином дипроспану з лідокаїном 2 % (1:2) зони рубця) та комплексу профілактичних заходів із застосуванням силіконового пластиру та компресійного одягу. При умовно зрілих келоїдних рубцях (понад 18 міс існування) та гіпертрофічних рубцях (понад 6 місяців існування) з шириною основи менше 2 мм інфільтрація розчином дипроспану виконується в ділянку рубця, що виступає над рівнем шкіри, і проводиться до появи симптому «лимонної кірки»; при цьому також застосовується силіконовий пластр та компресія. Для келоїдних рубців понад 6 місяців існування та гіпертрофічних рубців понад 3 місяці існування з шириною основи більше 2 мм, виконується поєднане лікування: економне висічення рубця, інфільтрація зони рубця розчином дипроспану з лідокаїном, накладання силіконового пластиру, компресійний одяг. Ізольоване висічення РД без застосування профілактичних заходів асоціюється з високим ризиком рецидиву і не рекомендується до виконання.

Було помічено, що неактивні рубці (гіпертрофічні старше 6 міс. та келоїдні, відносно неактивні, старше 18 міс.) гірше підлягають лікуванню і не завжди досягається задовільний результат. Тим не менше, на фоні комплексного лікування (монозастосування дипроспану не давало задовільного результату) рубці стають м'якшими, перестають викликати дискомфорт у пацієнтів і можуть лише продовжувати виступати над рівнем шкіри. Враховуючи це, велике значення надавалось використанню компресії та силіконового пластиру. Завдяки шару силікону, що щільно прилягає до сполучної тканини рубця, забезпечується оптимальна вологість. При цьому зменшується щільність рубця, відмічається розгладжування тканин, знижується інтенсивність забарвлення, зникає свербіж.

Алгоритм лікування РД на молочних залозах поданий на рис. 4.9.

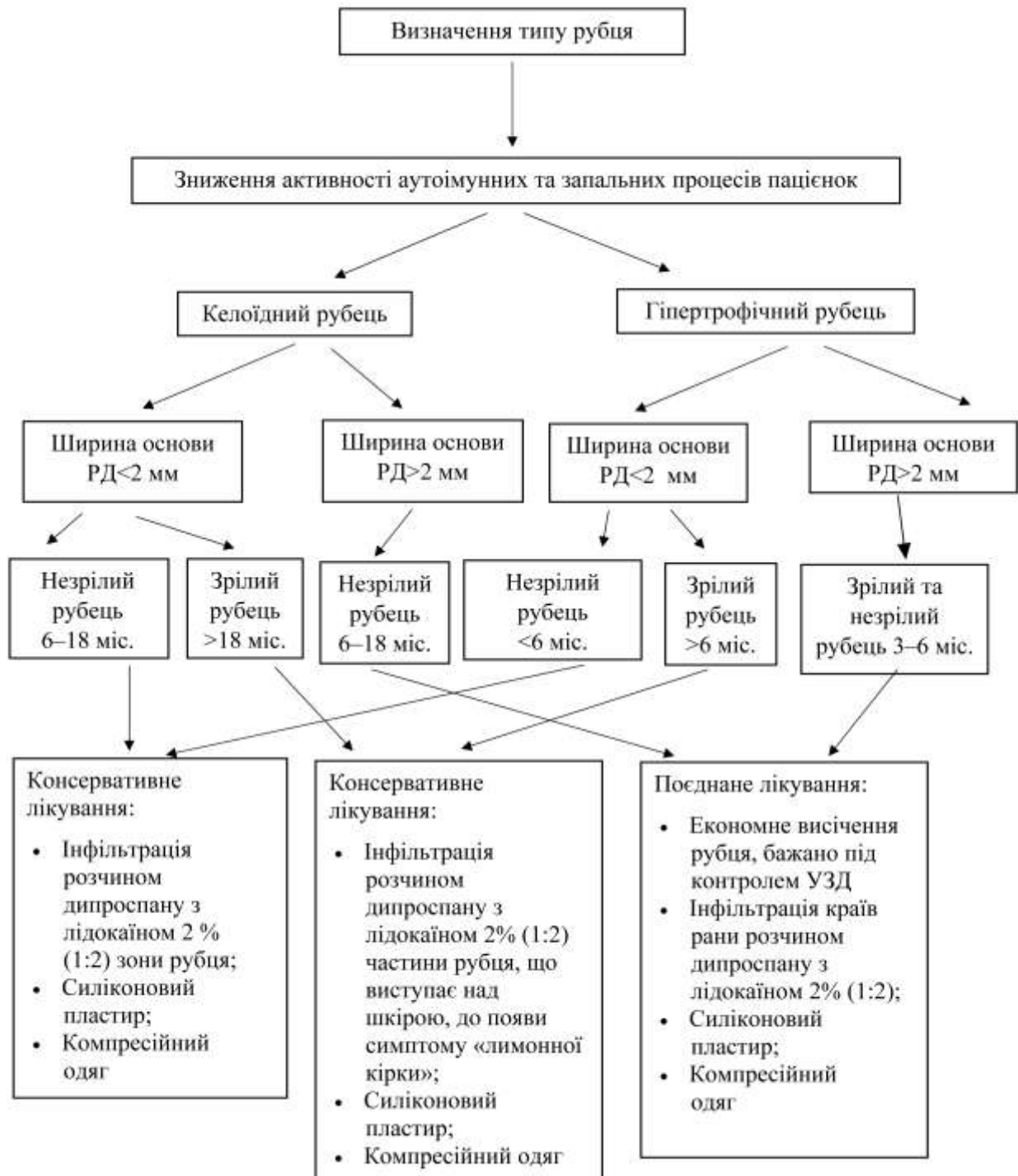


Рис. 4.9. Алгоритм лікування патологічних рубців на молочних залозах

Отже, лікування РД має включати всебічне обстеження пацієнок та вибір оптимальної стратегії лікування в залежності від характеристик рубця.

Результати, подані в розділі, висвітлені в роботах:

1. Саволук С. І. Оптимізація лікувально-профілактичної тактики при рубцевих дефектах внаслідок операцій на молочних залозах / С. І. Саволук,

Г. О. Рибчинський // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. – 2019. – №1 (85). – С. 50–54

2. Саволук С. І. Лікувально-профілактичні технології при рубцевих дефектах молочних залоз після хірургічного лікування неонкологічних захворювань / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Art of Medicine. – 2017. – № 2 (2). – С. 14–19.

3. Саволук С. І. Можливості імуноткоригуючого впливу в комплексному лікуванні рубців молочних залоз / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Матеріали XVII Міжнародна науково-практична конференція «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани. Електрозварювання та з'єднання живих тканин. Діабетична стопа». – Київ, 2017. – С. 42–44.

4. Пат. на корисну модель 135147 U Україна, МПК (2018.01) А61В 17/00. Спосіб поєднаного хірургічного лікування рубців та профілактики їх рецидивування після попередніх хірургічних втручань на молочних залозах / Рибчинський Г. О. – № u2018 08909; заявл. 23.08.2018; опубл. 25.06.19..

5. Пат. на корисну модель 135148 U Україна, МПК (2018.01) А61К 31/00. Спосіб лікування рубців після хірургічних втручань на молочних залозах / Рибчинський Г. О. – № u2018 08911; заявл. 23.08.2018; опубл. 25.06.19.

6. Рибчинський Г. О. Інноваційний неінвазивний метод лікування патологічних рубців на молочних залозах / Г. О. Рибчинський // Клінічна хірургія. – 2016. – № 10.2 (892). – С. 89. (Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії, що присвячена 80-річчю кафедри загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П. Л. Шупика: 20 жовтня 2016 року).

7. Саволук С. І. Сучасні підходи в лікуванні рубців молочних залоз після мастектомії / С. І. Саволук, Г. О. Рибчинський // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. – 2017. – № 1/1. – С. 89–90. (Дев'ятий британсько-український симпозіум з міжнародною участю з анестезіології та інтенсивної терапії, присвячений 60-річчю кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика (м. Київ, 19–22 квітня 2017 р.).

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В результаті проведеної дисертаційної роботи виявлено, що на молочних залозах РД утворюються внаслідок сукупності патологічних процесів інших органів і систем. Таким чином, наявність РД слід розцінювати як одну з перших ознак патології інших органів. Також, слід ретельно збирати анамнез пацієнток перед хірургічними втручаннями на молочних залозах, акцентуючи увагу на питаннях та дослідженнях щодо наявності патологічних процесів у перерахованих процесах організму в цілому. Таким чином можна вжити всіх необхідних заходів на їх оптимальне лікування, що, в свою чергу, буде профілактичним заходом утворення рубців молочних залоз. До формування РД молочної залози призводять наступні чинники: гіперколагеногенез, посилений ріст капілярів, надлишкове відкладання колагену та прискорений синтез останнього, наявність в келоїді великої кількості води і розчинного колагену, збільшена продукція цитокінів фібробластами, надмірне депонування колагену, доброякісна проліферація сполучної тканини, у 20 разів більший синтез колагену ніж у здоровій непошкодженій шкірі а також в 3 рази вища його кількість ніж в гіпертрофічному рубці, функціонально—активні фібробласти з добре розвинутим пластичним комплексом та гранулярно-ендоплазматичним ретикулумом, ослаблення інгібуючого впливу кортизону на фібробласти, зміна загальної та специфічної регуляції характеристик сполучної тканини в келоїдних рубцях впливом локальних факторів, накопичення продуктів клітинного обміну в тканині ростучого рубця, стимуляція активності фібробластів і порушення утворення антитіл.

Перед початком лікування слід провести диференційну діагностику між різними типами рубців, ретельно зібрати анамнез, в тому числі спадковий, звертаючи увагу на наявність системної патології (захворювання наднирників,

щитовидної залози, гіпоталамо-гіпофізарного та гонадного містка, хронічних запальних процесів) шкідливих звичок, цукрового діабету.

Покращуючи обмін речовин та впливаючи на корекцію гормональних порушень, а також застосування запропонованих способів профілактики повторного утворення РД після їх висічення та малоінвазивного лікування їх за допомогою описаних способів можна усунути хаотичний неконтрольований синтез колагену і таким чином також унеможливити запуск каскаду реакцій які спричинятимуть передумови утворення РД.

Частим фактором утворення РД молочних залоз є каскад реакцій внаслідок гормональних порушень в організмі, проявом яких в тому числі є нерегулярні менструації, хронічна втома, емоційна нестабільність. Велике значення при цьому має вибір правильної тактики лікування рубців. Оскільки за даними літератури келоїдний рубець може дозрівати до 18 міс. (а гіпертрофічний – до 6 міс.), важливо виконувати трепанобіопсію ділянки такого рубця для морфологічного уточнення ступеня його зрілості.

При келоїдних та гіпертрофічних рубцях з шириною основи менше 2 мм тактика лікування залежить від зрілості рубця. Для незрілих рубців (менше 18 міс. у випадку келоїдних і менше 6 міс. – у випадку гіпертрофічних) застосовували поєднання малоінвазивного способу лікування (інфільтрація розчином дипроспану з лідокаїном 2 % (1:2) зони рубця) та комплексу профілактичних заходів із застосуванням силіконового пластиру та компресійної пов'язки або спеціальної компресійного одягу. При зрілих келоїдних та гіпертрофічних рубцях з шириною основи менше 2 мм інфільтрація розчином дипроспану виконується в ділянку рубця, що виступає над рівнем шкіри, і проводиться до появи симптому «лимонної кірки»; при цьому також застосовується силіконовий пластр та компресія. Для келоїдних рубців (понад 6 місяців існування) та гіпертрофічних рубців понад 3 місяці існування) з шириною основи більше 2 мм, виконується поєднане лікування: економне висічення рубця, інфільтрація зони рубця розчином дипроспану з лідокаїном, накладання силіконового пластиру, компресійний одяг.

Було помічено, що неактивні рубці (гіпертрофічні старше 6 міс. та келоїдні старше 18 міс.) гірше підлягають лікуванню і не завжди досягається задовільний результат. Тим не менше, на фоні комплексного лікування (монозастосування дипроспану не давало задовільного результату) рубці стають м'якшим, перестають викликати дискомфорт у пацієнток і лише можуть продовжувати виступати над рівнем шкіри. Враховуючи це, велике значення надавалось використанню компресії та силіконового пластира. Завдяки шару силікону, що щільно прилягає до сполучної тканини рубця, забезпечується оптимальна вологість. При цьому зменшується щільність рубця, відмічається розгладжування тканин, знижується інтенсивність забарвлення, зникає свербіж.

Наслідки ефективності даного малоінвазивного способу нехірургічного лікування РД складала низький рівень рецидивів РД. Відзначена задоволеність жінок проведеним лікуванням та застосуванням профілактичних заходів щодо рецидиву РД, відсутність додаткових хірургічних заходів РД, короткий час перебування пацієнток в лікувальній установі.

При розмірах рубців понад 2 мм в поперечному вимірі та проходженні його перпендикулярно до ліній Лангера слід застосовувати Z-пластику рубця та комплексу протирецидивних заходів, а саме силіконового пластиру та компресії на зону рубця.

В даній роботі вказано на залежність хронічних нелікованих запальних форм фіброзно-кистозної мастопатії та наявності або повторне утворення післяопераційних рубців, в тому числі після їх попереднього видалення хірургічним шляхом.

Протягом здійснення даних досліджень було проведено фінансову оцінку застосування вказаних лікувально-профілактичних способів усунення рубців. Середньостатистичний кошторис було оцінено наступним чином. Для 3-місячного курсу лікувально-профілактичних нехірургічних заходів для усунення РД після хірургічних втручань з приводу незлоякісних патологій на молочних залозах у жінок брались до уваги зважені ціни з бази даних компанії Моріон (Україна) станом на 01.03.2018 р. (1 Долл США = 27 грн). Наслідки ефективності даного способу нехірургічного лікування РД складала низький

рівень рецидивів РД, задоволеність жінок проведеним лікуванням та застосуванням профілактичних заходів щодо рецидиву РД, відсутність додаткових хірургічних заходів РД, короткий час перебування пацієнток в лікувальній установі. Оцінка проводилась на основі дослідження 47 пацієнток віком від 19 до 45 років. Лікування включало розчин Дипроспану, локальний анестетик (2 % лідокаїн), силіконовий пластр, елатичний бинт. Середня ціна складала 1504,36 грн (57,86 долл США) на одну жінку протягом 3 місяців. Затрати на таке лікування є невеликими, оскільки немає необхідності у повторних втручаннях (ефективне попередження рецидиву) та забезпечується задоволеність пацієнтів отриманим результатом. Аналіз дослідження констатує актуальність вдосконалення вказаної тематики для здоров'я жінки та подальшої оптимізації лікувально-профілактичних заходів після хірургічних втручань на молочних залозах.

В дисертації наведено приклади ведення пацієнток з РД після секторальних резекцій молочних залоз з приводу хронічної фіброзно-кистозної мастопатії з запальним компонентом з метою профілактики їх повторної появи. Висвітлено актуальність естетичного фактору у пацієнток з фіброзно-кистозною мастопатією з запальним елементом хронічного перебігу в тому числі нелікованою.

В даній роботі вказано на залежність хронічних нелікованих запальних форм фіброзно-кистозної мастопатії та наявності або повторне утворення післяопераційних рубців, в тому числі після їх попереднього видалення хірургічним шляхом.

Отже, спершу слід звернути увагу саме на причини появи РД. Сам рубець – це нормальне явище в процесі загоєння ділянки, що попередньо отримала травму від скальпеля – адже це також різновид пошкодження цілісності шкірного покриву. Важливо, що іноді після хірургічних втручань з приводу різних форм мастопатії, маститів, можуть утворюватись РД, які є наслідком боротьби організму з хронічним запаленням. Цей факт слід брати до уваги та застосувати описані лікувально-профілактичні заходи в превентивних цілях для уникнення утворення РД у майбутньому.

Завдяки проведеній оцінці комплексу малоінвазивного лікувально-профілактичного способу боротьби з РД виявлено, що ціна лікування є прийнятною для пацієнток різних соціальних прошарків. Аналіз дослідження констатує актуальність вдосконалення вказаної тематики для здоров'я жінки та подальшої оптимізації лікувально-профілактичних заходів після хірургічних втручань на молочних залозах.

Підсумовуючи, можна зробити висновок, що лише хірургічне висічення рубців молочних залоз не дає 100 % ефективність їх повного вилікування. Слід комплексно підходити до підбору способів лікування РД з врахуванням анамнезу пацієнток, наявності інфекційних ускладнень при загоюванні попередніх рубців з формуванням після цього РД, а також виділення групи ризику рецидиву РД та застосування відповідних методів щодо їх профілактики. Все це свідчить про необхідність індивідуального підходу до лікування РД на молочних залозах у пацієнток з приводу незлоякісних хірургічних втручань на молочних залозах.

Також, часто, до цього призводить каскад реакцій внаслідок гормональних порушень в організмі, проявом яких в тому числі є нерегулярні менструації, хронічна втома, емоційна нестабільність та інше. Велике значення при цьому має вибір правильної тактики лікування РД. До виникнення келоїдних та гіпертрофічних рубців у деяких пацієнтів є схильність, що детермінується процесом надмірного депонування колагену.

В результаті дослідження виявлено що на молочних залозах РД утворюються внаслідок сукупності патологічних процесів інших органів і систем. Таким чином, наявність РД слід розцінювати як одну з перших ознак патології інших органів. Також, слід ретельно збирати анамнез пацієнток перед хірургічними втручаннями на молочних залозах, акцентуючи увагу на питаннях та дослідженнях на наявність патологічних процесів у перерахованих процесах організму в цілому. Таким чином вживати необхідних заходів на їх лікування, що, в свою чергу, буде профілактичним заходом утворення рубців молочних залоз.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальну наукову задачу стосовно обґрунтування комплексного лікування патологічних рубців на молочних залозах з урахуванням етіопатогенетичних чинників їх формування. Були проаналізовані критерії вибору тактики корекції гіпертрофічних та келоїдних рубців. Розроблено та вивчено результати застосування алгоритму лікувально-профілактичних заходів для попередження рецидиву формування патологічних рубців.

1. На основі проведеного ретроспективного аналізу та визначення етіологічних факторів та причин формування рубцевих деформацій на молочних залозах після оперативних втручань встановлено, що рубцеві деформації на молочних залозах утворюються внаслідок сукупного впливу патологічних процесів інших органів і систем, а також способу життя. У 41 % пацієнток відмічалась тютюнова залежність, 36 % приймали контрацептиви, 34 % мали патологію щитовидної залози, у 24% було верифіковано цукровий діабет 2 типу, а у 26 % – патологію жовчовивідних шляхів. За результатами множинного лінійного кореляційно-регресійного аналізу було встановлено, що при рівні значущості $p < 0,05$ вірогідно були пов'язані із залежною змінною (утворення РД) такі показники: лактація (коефіцієнт парціальної кореляції $r = 0,41$), куріння (коефіцієнт парціальної кореляції $r = 0,38$), мастити (коефіцієнт парціальної кореляції $r = 0,33$), ендометріоз (коефіцієнт парціальної кореляції $r = 0,35$) патологія щитовидної залози ($r = 0,52$), цукровий діабет ($r = 0,28$), системні захворювання сполучної тканини (коефіцієнт парціальної кореляції $r = 0,28$). Визначено, що для ефективної корекції рубцевих деформацій одночасно з локальним впливом необхідно виявляти та специфічно лікувати фонові захворювання та пояснювати пацієнткам доцільність модифікації способу життя.

2. Встановлено, що у 18 пацієнток групи порівняння, яким проводили імунологічні дослідження, визначалось суттєве зниження рівня холекальциферолу ($16,37 \pm 3,74$ при келоїдних рубцях та $24,67 \pm 1,89$ при

гіпертрофічних рубцях), підвищення рівнів TGF- β 1 та PAI-1 у сироватці, зниження плазматичного рівня IL-10 ($13,1 \pm 1,5$ при келоїдних рубцях та $15,8 \pm 0,9$ при гіпертрофічних рубцях), зменшення рецепторів вітаміну D та зростання рецепторів IGF-I у тканинах патологічних рубців ($p < 0,05$) на фоні проведення лікування. Визначено групи ризику формування патологічного рубцеутворення у пацієнток з рубцевими деформаціями молочних залоз в залежності від типу та ступеню зрілості рубця, що вказує на необхідність впливу на вказані параметри при виборі тактики лікування, зокрема, виявлення та корекція дефіциту вітаміну D шляхом застосування Холекальциферолу, та забезпечення підвищення сироваткового рівня IL-10, а також вплив на IGF-I, TGF- β 1 та PAI-1 з метою їх пригнічення шляхом застосування розчину дипроспану з лідокаїном в поєднанні з силіконовим пластиром та компресійною методикою, згідно алгоритму, вказаного в дисертаційній роботі.

3. При вивченні результатів морфологічних особливостей рубців, а саме – гістологічному дослідженні видалених рубцевих деформацій в тканині виявляли колаген I і III типу. Келоїдні рубці характеризувалися значною васкуляризацією, щільністю мезенхімальних клітин та стоншенням епідермального клітинного шару, а гіпертрофічні – утворенням характерних клубків колагенових волокон. При лікуванні келоїдних рубців із застосуванням дипроспану в трепанобіоптатах зон рубцевих деформацій через 1 та 6 міс. відмічалося структурування розміщення колагенових волокон (у зрілих рубцях) та спостерігалась менша кількість клітинних елементів (при незрілих рубцях), що вказувало на зниження інтенсивності запального процесу на фоні пригнічення міграції клітин. У випадках гіпертрофічних рубців призначене лікування призводило до зменшення обсягу колагенових волокон, вузлів та запальних клітинних елементів.

4. Обґрунтовано оперативні та тактичні прийоми та розроблено алгоритм послідовності комплексної профілактики та лікування пацієнток з рубцевими деформаціями молочних залоз з урахуванням функціонально-естетичних порушень та морфологічних характеристик рубців, що полягає в наступному. Для незрілих рубців (менше 18 міс. у випадку келоїдних і менше 6 міс. –

у випадку гіпертрофічних) слід застосовувати поєднання малоінвазивного способу лікування (інфільтрація розчином дипроспану з лідокаїном 2 % (1:2, 0,38 мл розчину на 1 см² зони рубця) та комплексу профілактичних заходів із застосуванням силіконового пластиру та компресійної пов'язки або спеціальної компресійного одягу. При зрілих келоїдних та гіпертрофічних рубцях з шириною основи менше 2 мм інфільтрація розчином дипроспану виконується в ділянку рубця, що виступає над рівнем шкіри, і проводиться до появи симптому «лимонної кірки»; при цьому також застосовується силіконовий пластир та компресія. Для келоїдних та гіпертрофічних рубців з шириною основи більше 2 мм, незалежно від ступеня зрілості, рекомендується поєднане лікування: економне висічення рубця, інфільтрація країв рани розчином дипроспану, накладання силіконового пластиру, компресійна білизна. При застосуванні поєднання комплексу хірургічного лікування рубцевих деформацій та протирецидивних заходів забезпечено профілактику рецидиву на 100 % гіпертрофічних рубців у місці попереднього хірургічного втручання та суттєве зменшення (з 42,5 % до 5 %) кількості та вираженості ознак келоїдних рубців (2 пацієнтки (5 %), у яких відновилися келоїдні рубці, оцінили отриманий результат як задовільний).

5. Згідно результатів лікування пацієнток визначено ефективність розробленого методу із поєднаним застосуванням глюкокортикоїдів, компресійної пов'язки та силіконового пластиру. В основній групі (в обох підгрупах) вдалося суттєво знизити повторне утворення рубцевих деформацій зі 100 % до 7,5 %. Через 6 міс. після лікування у 2 пацієнтів підгрупи А (5 %) та у 5 пацієнтів підгрупи Б (9,5 %) було констатовано відновлення келоїдних рубців, які, однак, за площею відносно вихідної рани були значно меншими, ніж до лікування (5 проти 1,9 в підгрупі А та 4,7 проти 1,8 у підгрупі Б у балах за шкалою POSAS). Рецидивів гіпертрофічних рубців не виявлено. У пацієнток основної групи відмічалось прогресивне зниження васкуляризації рубця (4 проти 2 в підгрупі А та 3,8 проти 2 у підгрупі Б), збліднення, наближення щільнісно-еластичних характеристик до таких у нормальної шкіри при кожному наступному візиті при оцінці за шкалою POSAS ($p < 0,05$), натомість

значимих об'єктивних змін у пацієнток групи порівняння практично не визначалось. На відміну від двох основних підгруп, у пацієнток групи порівняння, яким проводили лише хірургічне висічення рубцевої деформації, відмічався рецидив патологічного рубцеутворення (келоїдні рубці відновились у 51,1 % випадків, гіпертрофічні рубці – у 44,5 % випадків через 6 міс. спостереження), що свідчить про недостатню ефективність даного способу боротьби з рубцевими деформаціями.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виборі тактики лікування пацієнта з РД слід враховувати усі фактори ризику рецидиву та прагнути їх модифікувати або мінімізувати їх вплив. Обов'язково слід застосовувати комплекс профілактичних заходів паралельно з лікувальними.

2. Перед проведенням корекції РД на молочній залозі важливо виконати детальне клінічне обстеження, гістологічне вивчення тканини рубцевого дефекту для визначення ступеня його зрілості та ультразвукове дермасканування для уточнення ширини основи рубця.

3. Важливо досягати максимального комплайєнсу з боку пацієнтів у виконанні призначень із метою корекції РД на молочній залозі для досягнення найбільшого ефекту від лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Marshall CD, Hu MS, Leavitt T, Barnes LA, Lorenz HP, Longaker MT. Cutaneous Scarring: Basic Science, Current Treatments, and Future Directions. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2018 Feb 1;7(2):29–45.
2. Mokos ZB, Jović A, Grgurević L, Dumić-Čule I, Kostović K, Čeović R, Marinović B. Current Therapeutic Approach to Hypertrophic Scars. *Front Med* (Lausanne). 2017 Jun 20;4:83.
3. Abulezz T. Mammoplasty in correcting scar-induced breast deformities*. *Ann Burns Fire Disasters*. 2009;22(4):208-11.
4. Jarjis RD, Matzen SH. Release and Reconstruction of a Postburn Deformed Breast in a Young Woman. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Mar 17;4(3):e643.
5. Joyce CW, Murphy S, Murphy S, Kelly JL, Morrison CM. Scar Wars: Preferences in Breast Surgery. *Arch Plast Surg*. 2015 Sep;42(5):596–600.
6. Озерская О. С. Рубцы кожи и их дерматологическая коррекция / О. С. Озерская // СПб. : Искусство России, 2007. – 224 с.
7. Seo BF, Jung SN. The Immunomodulatory Effects of Mesenchymal Stem Cells in Prevention or Treatment of Excessive Scars. *Stem Cells Int*. 2015;2016:6937976.
8. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013 Apr 24;6:103–14.
9. McGoldrick RB, Theodorakopoulou E, Azzopardi EA, Murison M. Lasers and ancillary treatments for scar management Part 2: Keloid, hypertrophic, pigmented and acne scars. *Scars Burn Heal*. 2017 Mar 14;3:2059513116689805.
10. Commander SJ, Chamata E, Cox J, Dickey RM, Lee EI. Update on Postsurgical Scar Management. *Semin Plast Surg*. 2016 Aug;30(3):122–8.
11. Hamdi M, Larsen M, Craggs B, Vanmierlo B, Zeltzer A. Harvesting free abdominal perforator flaps in the presence of previous upper abdominal scars. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014 Feb;67(2):219–25.

12. Patel PA, Bailey JK, Yakuboff KP. Treatment outcomes for keloid scar management in the pediatric burn population. *Burns*. 2012 Aug;38(5):767–71.
13. Monstrey S, Middelkoop E, Vranckx JJ, Bassetto F, Ziegler UE, Meaume S, Téot L. Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014 Aug;67(8):1017–25.
14. Nicoletti G, Perugini P, Bellino S, et al. Scar Remodeling with the Association of Monopolar Capacitive Radiofrequency, Electric Stimulation, and Negative Pressure. *Photomed Laser Surg*. 2017;35(5):246–258.
15. E. Habachi. P. Ghalioungui. The House of Life in Bubastis. *Chronique d’Egypte*. 46 (1971). – P. 59–71.
16. Bhattacharya S. Wound healing through the ages. *Indian J Plast Surg*. 2012;45(2):177–179.
17. Agarwal N, Gupta LK, Khare AK, Kuldeep CM, Mittal A. Therapeutic response of 70 % trichloroacetic acid CROSS in atrophic acne scars. *Dermatol Surg*. 2015 May;41(5):597–604.
18. Tejiram S, Zhang J, Travis TE, Carney BC, Alkhalil A, Moffatt LT, Johnson LS, Shupp JW. Compression therapy affects collagen type balance in hypertrophic scar. *J Surg Res*. 2016 Apr;201(2):299–305.
19. Carney BC, Liu Z, Alkhalil A, Travis TE, Ramella-Roman J, Moffatt LT, Shupp JW. Elastin Is Differentially Regulated by Pressure Therapy in a Porcine Model of Hypertrophic Scar. *J Burn Care Res*. 2017 Jan/Feb;38(1):28–35.
20. O’Boyle CP, Shayan-Arani H, Hamada MW. Intralesional cryotherapy for hypertrophic scars and keloids: a review. *Scars Burn Heal*. 2017;3:2059513117702162. Published 2017 Apr 17.
21. Fishchenko IV, Zavodovskyi DO, Motuzuyk OM, Matvienko TY, Nozdrenko DN. [DIPROSPAN, LONGIDAZA AND THEIR COMBINED ACTION AGAINST FIBROSIS CAUSED BY MECHANICAL INJURY OF THE INTERVERTEBRAL DISCS IN RATS]. *Fiziol Zh*. 2017;63(1):77–83.
22. Wang W, Zhang J, Huang Y, Huang J, Jiang J. Clinical study on interferon treatment of early scarring in filtering bleb. *Eye Sci*. 2011 Dec;26(4):197–200.

23. Yang SY, Yang JY, Hsiao YC. Comparison of combination therapy (steroid, calcium channel blocker, and interferon) with steroid monotherapy for treating human hypertrophic scars in an animal model. *Ann Plast Surg.* 2015 May;74 Suppl 2:S162–7.
24. Poetschke J, Dornseifer U, Clementoni MT, Reinholz M, Schwaiger H, Steckmeier S, Ruzicka T, Gauglitz GG. Ultrapulsed fractional ablative carbon dioxide laser treatment of hypertrophic burn scars: evaluation of an in-patient controlled, standardized treatment approach. *Lasers Med Sci.* 2017 Jul;32(5):1031–1040.
25. Willows BM, Ilyas M, Sharma A. Laser in the management of burn scars. *Burns.* 2017 Nov;43(7):1379–1389.
26. Bleasdale B, Finnegan S, Murray K, Kelly S, Percival SL. The Use of Silicone Adhesives for Scar Reduction. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(7):422–430.
27. Ansari F, Sadeghi-Ghyassi F, Yaaghoobian B. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of fractional CO(2) laser in acne scars and skin rejuvenation: A meta-analysis and economic evaluation. *J Cosmet Laser Ther.* 2018 Aug;20(4):248–251.
28. Pérez-San-Gregorio MÁ, Martín-Rodríguez A, Arias-Moreno MJ, Rincón-Fernández ME, Ortega-Martínez JI. Self-reported psychological development in cosmetic breast surgery patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(49):e5620.
29. Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J. Keloids: The paradigm of skin fibrosis – Pathomechanisms and treatment. *Matrix Biol.* 2016;51:37–46. doi:10.1016/j.matbio.2016.01.013.
30. Butzelaar L, Niessen FB, Talhout W, Schooneman DPM, Ulrich MM, Beelen RHJ, Mink van der Molen AB. Different properties of skin of different body sites: The root of keloid formation? *Wound Repair Regen.* 2017 Sep;25(5):758–766.
31. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(9):12–23.
32. Ogawa R. Recent Advances in Scar Biology. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1749. Published 2018 Jun 13.

33. Yang QQ, Yang SS, Tan JL, Luo GX, He WF, Wu J. Process of Hypertrophic Scar Formation: Expression of Eukaryotic Initiation Factor 6. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(20):2787–2791.
34. Тимофеев А.А. Рубцы: особенности клинического течения и лечения / А.А. Тимофеев // Современная стоматология. – 2008. - № 3. – С. 99–105.
35. Gonzalez AC, Costa TF, Andrade ZA, Medrado AR. Wound healing – A literature review. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):614–620.
36. Kaplani K, Koutsi S, Armenis V, Skondra FG, Karantzelis N, Champeris Tsaniras S, Taraviras S. Wound healing related agents: Ongoing research and perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 Apr;129:242–253.
37. Быков В. Л. Цитология и общая гистология / В. Л. Быков // М.: Сотис, 2002. – С. 286–291.; Серов В. В. Соединительная ткань: функциональная морфология и общая патология / В. В. Серов, А. Б. Шахтер // М., 1981. – 312 с.
38. Julier Z, Park AJ, Briquez PS, Martino MM. Promoting tissue regeneration by modulating the immune system. *Acta Biomater*. 2017 Apr 15;53:13–28.
39. Yoo MG, Kim IH. Keloids and hypertrophic scars: characteristic vascular structures visualized by using dermoscopy. *Ann Dermatol*. 2014;26(5):603–609.
40. Mizuta M, Hirano S, Ohno S, Kanemaru S, Nakamura T, Ito J. Restoration of scarred vocal folds using 5 amino acid-deleted type hepatocyte growth factor. *Laryngoscope*. 2014 Mar;124(3):E81–6.
41. Wulandari E, Jusman SW, Moenadjat Y, Jusuf AA, Sadikin M. Expressions of Collagen I and III in Hypoxic Keloid Tissue. *Kobe J Med Sci*. 2016;62(3):E58–E69. Published 2016 Jul 25.
42. da Silva IR, Tiveron LCRDC, da Silva MV, et al. In Situ Cytokine Expression and Morphometric Evaluation of Total Collagen and Collagens Type I and Type III in Keloid Scars. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:6573802.
43. Zhang MZ, Dong XH, Guan EL, et al. A comparison of apoptosis levels in keloid tissue, physiological scars and normal skin. *Am J Transl Res*. 2017;9(12):5548–5557. Published 2017 Dec 15.

44. da Silva IR, Tiveron LCRDC, da Silva MV, et al. In Situ Cytokine Expression and Morphometric Evaluation of Total Collagen and Collagens Type I and Type III in Keloid Scars. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:6573802.

45. Liu X.J., Lu F., Liu H.W. The effects of tunicamycin on Fas protein expression and function in fibroblasts from hypertrophic and keloid // *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* – 2009. – Vol. 25. – № 3. – P. 213–216.

46. Zhao J, Shu B, Chen L, Tang J, Zhang L, Xie J, Liu X, Xu Y, Qi S. Prostaglandin E2 inhibits collagen synthesis in dermal fibroblasts and prevents hypertrophic scar formation in vivo. *Exp Dermatol.* 2016 Aug;25(8):604–10.

47. Wilgus TA, Wulff BC. The Importance of Mast Cells in Dermal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(4):356–365.

48. Chen L, Schrementi ME, Ranzer MJ, Wilgus TA, DiPietro LA. Blockade of mast cell activation reduces cutaneous scar formation. *PLoS One.* 2014 Jan 22;9(1):e85226.

49. Zheng Z, James AW, Li C, Jiang W, Wang JZ, Chang GX, Lee KS, Chen F, Berthiaume EA, Chen Y, Pan HC, Chen EC, Li W, Zhao Z, Zhang X, Ting K, Soo C. Fibromodulin reduces scar formation in adult cutaneous wounds by eliciting a fetal-like phenotype. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2. pii: 17050.

50. Son D, Harijan A. Overview of surgical scar prevention and management. *J Korean Med Sci.* 2014;29(6):751–757. doi:10.3346/jkms.2014.29.6.751.

51. Кобец Максим Владимирович, Васильева Людмила Сергеевна (2016). Зависимость результата лазерного лечения гипертрофических рубцов от исходной реактивности организма. *Acta Biomedica Scientifica*, 1 (6 (112)), 60–65.

52. Kulawczuk P, Czapla N, Bińczak-Kuleta A, et al. Genetic basis of keloid formation in wounds after cardiac surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2014;11(3):273–277.

53. Hahn JM, McFarland KL, Combs KA, Supp DM. Partial epithelial-mesenchymal transition in keloid scars: regulation of keloid keratinocyte gene expression by transforming growth factor- β 1. *Burns Trauma.* 2016 Aug 23;4(1):30.

54. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatol Surg.* 2017 Jan;43 Suppl 1:S3–S18.

55. Rohrer TE, Gold M. Introduction to Special Issue on Hypertrophic Scars and Keloids. *Dermatol Surg.* 2017 Jan;43 Suppl 1:S1–S2.

56. Гулер А. Е. Морфологическая характеристика рубцовых тканей и новая клиничко-морфологическая классификация рубцов кожи человека / А. Е. Гулер, А. Б. Шехтер // Архив патол. – 2008. – № 1. – С. 6–13.

57. Fang QQ, Chen CY, Zhang MX, Huang CL, Wang XW, Xu JH, Wu LH, Zhang LY, Tan WQ. The Effectiveness of Topical Anti-scarring Agents and a Novel Combined Process on Cutaneous Scar Management. *Curr Pharm Des.* 2017;23(15):2268–2275.

58. Kim J, Kim EK, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH. Diabetic mastopathy: imaging features and the role of image-guided biopsy in its diagnosis. *Ultrasonography.* 2015;35(2):140–147.

59. Lopez MM, Castillo AC, Kaltwasser K, Phillips LG, Moliver CL. Surgical Timing and the Menstrual Cycle Affect Wound Healing in Young Breast Reduction Patients. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Feb;137(2):406–10.

60. Xue M, Jackson CJ. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(3):119–136.

61. Мацкевичус З. К. Механизмы и роль биодegradации коллагена в патологии / З. К. Мацкевичус // Архив патол. – 1987. – № 6. – С. 3.

62. Das A, Datta S, Roche E, et al. Novel mechanisms of Collagenase Santyl Ointment (CSO) in wound macrophage polarization and resolution of wound inflammation. *Sci Rep.* 2018;8(1):1696. Published 2018 Jan 26.

63. Sheets AR, Demidova-Rice TN, Shi L, Ronfard V, Grover KV, Herman IM. Identification and Characterization of Novel Matrix-Derived Bioactive Peptides: A Role for Collagenase from Santyl® Ointment in Post-Debridement Wound Healing? *PLoS One.* 2016 Jul 26;11(7):e0159598.

64. Гуллер А. Е. Структурная композиция рубцов кожи человека / А. Е. Гуллер // Молодые ученые в медицине: X всерос. научн. – практ. конф. – Казань, 2005. – С. 217–218.
65. Сизов В. М. Патологические рубцы после ожогов кожи и их лечение / В. М. Сизов, Н. Е. Повстаной // Восстановительная хирургия послеожоговых рубцовых деформаций: I Всесоюз. симпозиум. – М., 1990. – С. 3–4.
66. Болховитинова Л. А. Келоидные рубцы / Л. А. Болховитинова, М. Н. Павлова // М., Медицина, 1977. – 134 с.; Келоидные рубцы у детей / В. В. Шафранов, Е. Н. Борхунова, А. В. Таганов, [и др.] // Издательский дом «Династия», Москва, 2006. – 112 с.
67. Garg S, Dahiya N, Gupta S. Surgical scar revision: an overview. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7(1):3–13;
68. Аветіков Д. С. Загальна характеристика морфологічної будови різних типів рубцевої тканини / Д. С. Аветіков, С. О. Ставицький // Вісник проблем біології медицини. – 2011. – Вип. 2. – Т. 1. – С. 45–47.
69. Adotama P, Rutherford A, Glass DA 2nd. Association of keloids with systemic medical conditions: a retrospective analysis. *Int J Dermatol.* 2016 Jan;55(1):e38–40.
70. Hochman B, Isoldi FC, Furtado F, Ferreira LM. New approach to the understanding of keloid: psychoneuroimmune-endocrine aspects. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:67–73. Published 2015 Feb 10.
71. Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SI, Yang CH, Chang CJ, Su SC, Hui RC, Chin SW, Huang LF, Lin YY, Chang WY, Fan WL, Yang CY, Ho JC, Chang YC, Lu CW, Chung WH; and the Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction (TSCAR) Consortium. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest.* 2018 Mar 1;128(3):985–996.
72. Cooper JG, Jeong SJ, McGuire TL, Sharma S, Wang W, Bhattacharyya S, Varga J, Kessler JA. Fibronectin EDA forms the chronic fibrotic scar after contusive spinal cord injury. *Neurobiol Dis.* 2018 Aug;116:60–68.

73. Travis TE, Ghassemi P, Prinzeze NJ, et al. Matrix Metalloproteinases Are Differentially Regulated and Responsive to Compression Therapy in a Red Duroc Model of Hypertrophic Scar. *Eplasty*. 2018;18:e1. Published 2018 Jan 5.

74. Корнева Е. А. Введение в иммунофизиологию / Корнева Е.А. // С-Пб.: Медицина. – 2003. – 225 с.

75. Adler BL, Friedman AJ. Nitric oxide therapy for dermatologic disease. *Future Sci OA*. 2015;1(1):FSO37. Published 2015 Aug 1

76. Furtado F, Hochman B, Ferreira LM. Evaluating keloid recurrence after surgical excision with prospective longitudinal scar assessment scales. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012 Jul;65(7):e175–81.

77. Тимофеев А. А. Рубцы: особенности клинического течения и лечения / А. А. Тимофеев // *Соврем. стоматология*. – 2008. – № 3. – С. 99–105.

78. Sclafani AP. A facial plastic surgeon's perspective. In: T Romo, III, AL Millman. *Aesthetic Facial Plastic Surgery*, Thieme, New York, 2002.

79. Barreiros H, Goulão J. Z-Plasty: useful uses in dermatologic surgery. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):187–188.

80. El-Domyati M, Hosam W, Abdel-Azim E, Abdel-Wahab H, Mohamed E. Microdermabrasion: a clinical, histometric, and histopathologic study. *J Cosmet Dermatol*. 2016 Dec;15(4):503–513.

81. Ollstein RN, Siegel HW, Gillooley JF, Barsa JM. Treatment of keloids by combined surgical excision and immediate postoperative X-ray therapy. *Ann Plast Surg*. 1981 Oct;7(4):281–5.

82. Xu J, Yang E, Yu NZ, Long X. Radiation Therapy in Keloids Treatment: History, Strategy, Effectiveness, and Complication. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Jul 20;130(14):1715–1721.

83. Hoang D, Reznik R, Orgel M, Li Q, Mirhadi A, Kulber DA. Surgical Excision and Adjuvant Brachytherapy vs External Beam Radiation for the Effective Treatment of Keloids: 10-Year Institutional Retrospective Analysis. *Aesthet Surg J*. 2017 Feb;37(2):212–225.

84. Moustafa MF, Abdel-Fattah MA, Abdel-Fattah DC. Presumptive evidence of the effect of pregnancy estrogens on keloid growth. Case report. *Plast Reconstr Surg.* 1975 Oct;56(4):450–3.

85. Apfelberg, D. B. Failure of carbon dioxide laser excision of keloids / D. B. Apfelberg, M. R. Maser, D. N. White // *Lasers. Surg. Med.* – 1989. – Vol. 9, № 4. – P. 382–388.

86. Pollack SV, Goslen JB. The surgical treatment of keloids. *J Dermatol Surg Oncol.* 1982 Dec;8(12):1045–9.

87. Gold MH, Foster TD, Adair MA, Burlison K, Lewis T (2001) Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting. *Dermatol Surg* 27(7):641–644.

88. Finnerty CC, Jeschke MG, Branski LK, Barret JP, Dziewulski P, Herndon DN. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury. *Lancet.* 2016;388(10052):1427–1436.

89. Brent, B. The role of pressure therapy in management of earlobe keloids^ preliminary report of a controlled study / B. Brent // *Ann. Plast. Surg.* 1978. – Vol. 1, № 6. – P. 579–581.

90. Morelli Coppola M, Salzillo R, Segreto F, Persichetti P. Triamcinolone acetonide intralesional injection for the treatment of keloid scars: patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:387–396. Published 2018 Jul 24.

91. Ketcum, L. D. Hypertrophic scars and keloids. A collective review / L. D. Ketchum, K. Cohen, F. Wasters // *Plast. reconstr. Surg.* - 1974. – Vol. 53. – P. 140–154.

92. Honig SC. Intralesional collagenase in the treatment of Peyronie's disease. *Ther Adv Urol.* 2014;6(2):47–53.

93. Trisliana Perdanasari A, Torresetti M, Grassetti L, et al. Intralesional injection treatment of hypertrophic scars and keloids: a systematic review regarding outcomes. *Burns Trauma.* 2015;3:14. Published 2015 Aug 26.

94. Berman B. The treatment of hypertrophic scars and keloids / B. Berman, F. Flores // *Eur. J. Dermatol.* 1998. – Vol. 8, № 8. – P. 591–595.

95. Zhang Z, Cheng L, Wang R, Cen Y, Li Z. Effects and safety of triamcinolone acetonide-controlled common therapy in keloid treatment: a Bayesian network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:973–980. Published 2018 May 29.

96. Большакова В. Ф. Комплексное лечение келоидных рубцов / В. Ф. Большакова, С. П. Пахомов, О. Д. Киняпина // Межинститутская конференция изобретателей и рационализаторов области медицины. – Горкий, 1974. – С. 14–15.

97. Sällström, K. O., Larson, O., Hedén, P., Eriksson, G., Glas, J., & Ringborg, U. (1989). Treatment of keloids with surgical excision and postoperative X-ray radiation. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*, 23 3, 211–5.

98. Kim JY, Willard JJ, Supp DM, et al. Burn Scar Biomechanics after Pressure Garment Therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(3):572–581.

99. Donovan ML, Muller MJ, Simpson C, Rudd M, Paratz J. Interim pressure garment therapy (4-6 mmHg) and its effect on donor site healing in burn patients: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016 Apr 26;17(1):214.

100. DeBruler DM, Baumann ME, Blackstone BN, Zbinden JC, McFarland KL, Bailey JK, Supp DM, Powell HM. Role of Early Application of Pressure Garments following Burn Injury and Autografting. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Feb;143(2):310e–321e.

101. Baur PS, Larson DL, Sloan DF, Barratt GF. An in situ procedure for the biopsy of pressure-wrapped hypertrophic scars. *J Invest Dermatol*. 1977 Jun;68(6):385–8.

102. Сизов В. М. Патологические рубцы после ожогов кожи и их лечение / В. М. Сизов, Н. Е. Повстяной // Восстановительная хирургия послеожоговых рубцовых деформаций : сб. науч. тр. : (материалы конф.). Москва, 1990. – С. 3–4.

103. Hoffmann A, Hoing JL, Newman M, Simman R. Role of Hyaluronic Acid Treatment in the Prevention of Keloid Scarring. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2013;4(2):23–31. Published 2013 Jul 1.

104. Malaker, A. Keloid scars: a new method of treatment combining surgery with interstitial radiotherapy / A. Malaker, F.Ellis, C.H.Paine // Clin. Radio. – 1976. – Vol. 27, №2. – P. 179-183

105. Escarmant, P. The treatment of 783 keloid scars by iridium 192 interstitial irradiation after surgical excision / P.Escarmant, s.Zimmermann, A.Amar // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – vol. 26, № 2. – P. 245–251

106. 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 Feb;111(2):547–53; discussion 554–5

107. Короткий Н.Г. СВЧ-криогенный метод лечения келоидных рубцов в детской дерматологической практике / Н.Г. Короткий, В.В.Шафранов, А.В.Шафранов, А.В.Таганов // Рос. Журн. Кожн. И венерич. Болезней. – № 4, 1998. – С. 47–49.

108. Shepherd J.P. The response of keloid scars to cryosurgery / J.P.Shepherd, R.P. Dawber // Plast. Reconstr. Surg.-1982. – Vol. 70, №6. – P. 677–682

109. Rusciani L, Paradisi A, Alfano C, Chiummariello S, Rusciani A. Cryotherapy in the treatment of keloids. J Drugs Dermatol. 2006 Jul-Aug;5(7):591–5.

110. Wesley CK, Teo LH, Xu T, Unger RH, Unger WP. The influence of per-incisional triamcinolone acetonide injection on wound edge apposition. J Dermatolog Treat. 2014 Aug;25(4):345–9.

111. Kassim JM, Shipman AR, Szczecinska W, Siah TW, Lam M, Chalmers J, Macbeth AE. How effective is intralesional injection of triamcinolone acetonide compared with topical treatments in inducing and maintaining hair growth in patients with alopecia areata? A Critically Appraised Topic. Br J Dermatol. 2014 Apr;170(4):766–71.

112. Srivastava S, Patil AN, Prakash C, Kumari H. Comparison of Intralesional Triamcinolone Acetonide, 5-Fluorouracil, and Their Combination for the Treatment of Keloids. Adv Wound Care (New Rochelle). 2017;6(11):393–400.

113. Korelo RI, Kryczyk M, Garcia C, Naliwaiko K, Fernandes LC. Wound healing treatment by high frequency ultrasound, microcurrent, and combined therapy modifies the immune response in rats. *Braz J Phys Ther.* 2016;20(2):133–141.

114. Fu X, Dong J, Wang S, Yan M, Yao M. Advances in the treatment of traumatic scars with laser, intense pulsed light, radiofrequency, and ultrasound. *Burns Trauma.* 2019;7:1. Published 2019 Jan 29.

115. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов / Карапетян Г. Э., Пахомова Р. А., Кочетова Л. В., Соловьева Н. С. и др. // Фундаментальные исследования. 2013. № 3. – С. 70–73.

116. Цопиков А. С. Мацестинская бальнеотерапия при лечении келоидных рубцов / А. С. Цопиков // Проблемы дерматокурортологии: Тезисы II научно-практической конференции. – Пятигорск, 1991. – С. 172–173.

117. Утехина В. П. и др. Оптимальные режимы сероводородной и йодобромной бальнеотерапии при сокращенных сроках санаторно-курортного лечения больных. Информационное письмо, утвержденное МЗ РФ: Сочи, 1995. НИИ КиФ. – 13 с.

118. Тюкина А. А. Обоснование применения террилитина для рассасывания послеожоговых рубцов кожи / А. А. Тюкина, Е. П. Развозова, Г.И. Дмитриев // Медицинская реабилитация больных с термическими повреждениями. Горький, 1981. – С. 114–121.

119. Iraj F, Banihashemi SH, Faghihi G, Shahmoradi Z, Tajmirriahi N, Jazi SB. A Comparison of Betamethasone Valerate 0.1 % Cream Twice Daily Plus Oral Simvastatin Versus Betamethasone Valerate 0.1 % Cream Alone in the Treatment of Vitiligo Patients. *Adv Biomed Res.* 2017;6:34. Published 2017 Mar 28.

120. English, R.S. Keloids and hypertrophic scars / R.S. English, P.D. Shenefelt // *Dermatol, Surg.* – 1999. – Vol. 25, № 8. – P. 631–638.

121. Apfelberg, D. B. Failure of carbon dioxide laser excision of keloids / D. B. Apfelberg, M. R. Maser, D. N. White // *Lasers. Surg. Med.* – 1989. – Vol. 9, № 4. – P. 382–388.

122. Henderson DL, Cromwell TA, Mes LG. Argon and carbon dioxide laser treatment of hypertrophic and keloid scars. *Lasers Surg Med.* 1984;3(4):271–7.

123. Жернов О. А. Вивчення фізико механічних властивостей ендоекспандера для оптимізації методу розтягнення тканин / О. А. Жернов, Г. П. Козинець, Т. В. Хрін // Клін. Хірургія. 2008. – № 1. – С. 46–48.

124. Жернов О. А. Метод тканинного розтягування шкіри в хірургічному лікуванні деформації верхньої кінцівки / О. А. Жернов // Клін. Хірургія. – 2004. – № 8. – С. 53–56.

125. Бондарев С. В. Применение ферментов при лечении больных с гипертрофическими рубцами / Б. А. Парамонов, И. И. Турковский, С. В. Бондарев // Вестн. хирургии имени И. И. Грекова. 2007. – № 4. – С. 84–85.

126. Погодина М. А. Экспериментальное обоснование плазмодинамической терапии длительно незаживающих ран экзогенным оксидом азота / М. А. Погодина, К. Г. Абалмасов, А. Б. Шехтер // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2007.

127. Концепция первичного повреждения биотканей при локальном кривоздействии / В. В. Шафранов, Е. Н. Борхунова, А. В. Таганов [и др] // Альм. Клинич. медицины. – 2008. – Т. 17, ч. 2. – С. 289–292.;

128. Маль С. В. Восстановительная хирургия по поводу тканевых рубцов / С. В. Маль, М. В. Байгушева, Ю. И. Яременко // Клінічна хірургія. – 2009. – № 11–12.

129. Жернов О. А. Лікування післяопікових та післяопераційних рубців із застосуванням препаратів крем Карипаїн та гель Карипаїн Ультра / О. А. Жернов, О. І. Осадча, А. О. Жернов, В. М. Назаренко, С. В. Стаскевич // Клініч. хірургія. – 2011. – № 7. – С. 60–64.

130. Chae JK, Kim JH, Kim EJ, Park K. Values of a Patient and Observer Scar Assessment Scale to Evaluate the Facial Skin Graft Scar. Ann Dermatol. 2016;28(5):615–623. doi:10.5021/ad.2016.28.5.615

131. Hahn JM, Supp DM. Abnormal expression of the vitamin D receptor in keloid scars. Burns. 2017 Nov;43(7):1506-1515. doi: 10.1016/j.burns.2017.04.009. Epub 2017 Aug 1.

ДОДАТКИ

Додаток 1. Карта обліку пацієнтки

КАРТА ОБЛІКУ ХВОРОГО № _____ Код _____	
ПІП _____	
2. Дата заповнення _____ Дата проведення лікувально-профілактичних заходів _____	
Вік _____ р. Стать: жін. Професія _____	
Місце роботи _____	
Адреса: _____	
Скарги _____	
Анамнез захворювання: вперше виявлено РД (дата) _____ причина появи РД _____	
Клінічна картина: _____	
Розміри рубця: довжина _____ ширина _____ глибина _____ колір _____ форма _____	
Інше _____	
Дані додатк методів дослідження: _____	
УЗД молочних залоз: _____	
Гітологія РД _____ мол.з-зи № _____ від _____	
<u>Детальний анамнез життя пацієнта.</u>	
Куріння: так у даний час/в минулому/ніколи, років _____,	
Зловживання алкоголем: _____	
наркоманія _____	
Спадковість (щодо РД):	
батько _____,	
мати _____	
брат/сестра _____	
інші близькі родичі _____	
наявність РД в анамнезі пацієнта в тому числі інших локалізацій _____,	
Менструації: з _____ років, звичайні/надмірні, по _____ дн., цикл _____ дн. Оральні контра. _____.	
Вагітності _____ Пологи _____ Аборти _____	
замісні естрогени _____	
Опорно-руховий апарат ☐ змін немає ☐ зміни є _____	
Серцево-судинна с-ма: ☐ змін немає ☐ зміни є _____	
ЧСС _____ /хв. Пульс _____ уд./хв. АТ _____ мм рт.ст.	
ЕКГ: Ритм: синусовий/не синусів, правильний /неправильний, ЧСС _____ /хв.	
Зміни: _____	

Дихальна система: ☐ змін немає ☐ зміни

Рентгеногр.ОГК (КТ);

л/в _____

Травна система: ☐ змін немає ☐ зміни

УЗД ОЧП: Печінка: не

збільш./збіл. _____ см _____

Сечовидільна система: ☐ змін немає ☐ зміни

Ендокринна с-ма: ☐ змін немає ☐ зміни

Нервова система: ☐ змін немає ☐ зміни

Інші фізикальні

дані: _____

Результати обстеження:

Загальний аналіз сечі: ☐ змін немає ☐ зміни

Загальний аналіз крові: ☐ змін немає ☐ зміни

Ін.

дослідж. _____

Довготривале спостереження:

3 тиж. _____

4-5 _____

тиж. _____

3 міс. _____

6 міс. _____

9 міс. _____

12 міс. _____

18 міс. _____

24 міс. _____

Інше: _____

Вживання :

антикоагулянтів _____, аспірину _____

кортикостероїдів _____ нестероїдних протизапальних засобів _____
інгібіторів тромбоцитів _____,

вітаміну Е _____, бета-блокаторів _____,

місцевих препаратів (мазі / примочки):

рослинних

препаратів _____

Системні васкуліти _____ системні захворювання сполучної

тканини _____

Захворювання печінки _____ захв жовчевивідних шляхів _____

Робота з шкідливими хім сполуками _____ захворює щит з-зи _____

Ендометриоз _____ хронічні сальпінгіти _____ мастити _____

ВМС _____ оральні контрацептиви _____ аборти _____

наявність штучного водія ритму _____, наявність шопасистих суглобів _____ або шопасистих клапанів серця _____

схильність до втрат свідомості _____

ВІЛ-інфікованість _____, гепатит _____

алергія _____

нестандартні тенденції загоєння ран _____

Наявність / відсутність наступних захворювань:

туберкульоз _____, остеопороз _____,

психози _____, пептичні виразки _____, свіжі кишкові

анастомози _____ дивертикуліти _____, глаукома _____,

діабет _____, тромбофлебіт _____,

бактеріальні інфекції _____, грибкові інфекції _____ вірусні

інфекції _____,

ниркова недостатність _____, вакцинація _____

імунізація _____

Вагітність _____; Психічні захворювання _____;

Хронічні захворювання нервової системи _____;

Хронічні захворювання кровоносної системи _____;

Системні шкірні захворювання _____; часто і багаторазово підлягала пластичним операціям та не дотримувалась всіх рекомендацій лікаря _____

Можлива відмова від участі в дослідженні на будь-якому

етапі _____; Переїзд на інше місце проживання _____

Я _____ повідомлена про використання розроблених в дослідженні хірургічних та малоінвазивних способів лікування а також профілактичних способів спрямованих на мінімізацію повторних рецидивів рубців на місці втручання, які ґрунтуються на хірургічному висіченні рубця або, відповідно, його малоінвазивного лікування з наступним застосуванням профілактичних заходів які вимагають носіння компресійних засобів та силіконового пластиру а також систематичних контрольних оглядів з можливими додатковими малоінвазивними втручаннями для корекції, за потребою, стану рубцевої ділянки. Застосовані методи та модифікації операцій не збільшували ризик виникнення ускладнень.

Дата _____ Підпис пацієнта _____

Мені, (ППП) _____ у доступній формі роз'яснено мету дослідження, методи, можливі ускладнення, потенційні користь і ризик, можливі очікувані результати та переваги, пов'язані з участю в дослідженні.

Дата _____ Підпис пацієнта _____



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Київської міської клінічної лікарні №8,

Заслужений лікар України,

д. мед. н., професор

А.М. Пілецький

«___» _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб поєднаного хірургічного лікування дефектних рубців та профілактики їх рецидивування після попередніх хірургічних втручань на молочних залозах.

2. Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; кафедра хірургії та судинної хірургії: зав. кафедри, професор, д. мед. н. Сергій Іванович Саволук; аспірант кафедри хірургії та судинної хірургії Рибчинський Гордій Олегович.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 135147 Україна, МПК (2006) A61B 17/00 Спосіб поєднаного хірургічного лікування дефектних рубців та профілактики їх рецидивування після попередніх хірургічних втручань на молочних залозах / Рибчинський Г.О., Саволук С.І.; заявник та патентовласник Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. - № u 201808909; заявл. 23.08.2018; опубл. 25.06.2019; Бюл. № 12.

4. Місце впровадження: хірургічні відділення № 1 та № 2, відділення малоінвазивної хірургії та флебології Київської міської клінічної лікарні №8.

5. Строки впровадження: 2017 - 2019 рр.

6. Загальна кількість спостережень: 24 хворих.

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації:

Показники	по даним	
	розробника	установи, в якій впроваджено пропозицію
зменшення тривалості стаціонарного та амбулаторного лікування, діб	24,9 ± 0,3	23,8 ± 0,2

8. Зауваження, пропозиції: Запропонований спосіб сприяє покращенню результатів лікування та профілактики повторного рецидивування дефектних рубців, що впливає на показники якості життя, рівень соціальної адаптації та психологічний стан пацієнток.

«___» _____ 20__ р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України, д. мед. н., професор

С.І. Саволук

Заступник головного лікаря з хірургії Київської міської клінічної лікарні № 8, зав. хірургічного відділення №2, Заслужений лікар України

В.Г. Сіряченко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Київської міської клінічної лікарні №8,

Заслужений лікар України,

д. мед. н., професор

А.М. Пілецький

«___» _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування дефектних рубців після хірургічних втручань на молочних залозах.

2. Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; кафедра хірургії та судинної хірургії: зав. кафедри, професор, д. мед. н. Сергій Іванович Саволук; аспірант кафедри хірургії та судинної хірургії Рибчинський Гордій Олегович.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 135148 Україна, МПК (2006) А61В 31/00 Спосіб лікування дефектних рубців після хірургічних втручань на молочних залозах / Рибчинський Г.О., Саволук С.І.; заявник та патентовласник Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. - № u 201808911; заявл. 23.08.2018; опубл. 25.06.2019; Бюл. № 12.

4. Місце впровадження: хірургічні відділення № 1 та № 2, відділення малоінвазивної хірургії та флебології Київської міської клінічної лікарні №8.

5. Строки впровадження: 2017 - 2019 рр.

6. Загальна кількість спостережень: 28 хворих.

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації:

Показники	по даним	
	розробника	установи, в якій впроваджено пропозицію
зменшення тривалості стаціонарного та амбулаторного лікування, діб	20,8 ± 0,3	21,2 ± 0,2

8. Зауваження, пропозиції: Запропонований спосіб сприятиме покращенню ранніх результатів лікування та профілактики повторного рецидивування дефектних рубців молочних залоз, що має вплив на показники якості життя, рівень соціальної адаптації та психологічний стан пацієнток в віддалений післяопераційний термін.

«___» _____ 20__ р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України, д. мед. н., професор

С.І. Саволук

Заступник головного лікаря з хірургії Київської міської клінічної лікарні № 8, зав. хірургічного відділення №2. Заслужений лікар України

В.Г. Сіряченко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

Комунального неприбуткового підприємства

Львівської обласної ради

Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

І.В. Ковальчук

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб поєднаного хірургічного лікування дефектних рубців та профілактики їх рецидивування після попередніх хірургічних втручань на молочних залозах.
2. **Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.П. авторів:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м.Київ, вул.Дорогожицька, 9: кафедра хірургії та судинної хірургії: зав кафедри, професор, д. мед. н. Сергій Іванович Саволук; аспірант кафедри хірургії та судинної хірургії Рибчинський Гордій Олегович.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель №135147 Україна, МПК (2006) А61В 17/00 Спосіб поєднаного хірургічного лікування дефектних рубців та профілактики його рецидивування після попередніх хірургічних втручань на молочних залозах / Рибчинський Г.О. Саволук С.І.; заявник та патентовласник Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. - № у 201808909; заявл. 23.08.2018; опубл. 25.06.2019; бюл. № 12.
4. **Місце впровадження:** відділ патології молочної залози комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру
5. **Строки впровадження:** 2017 – 2019 рр.
6. **Загальна кількість спостережень:** 16 хворих.
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації:**

Показники	По даних	
	Розробника	Установи в якій впроваджено пропозицію
Зменшення тривалості стаціонарного та амбулаторного лікування, днів	24,9 ± 0,3	23,8 ± 0,2

8. **Зауваження, пропозиції:** запропонований спосіб сприяє покращенню результатів лікування та профілактики повторного рецидивування дефектних рубців, що впливає на показники якості життя, рівень соціальної адаптації та психологічний стан пацієнтів.

«___» _____ 20__ р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України, Д. мед. н., професор

С.І. Саволук

Заступник головного лікаря з хірургії комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру

О.Р. Дуда

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

Комунального неприбуткового підприємства

Львівської обласної ради

Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

І.В. Ковальчук

«___» _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб поєднаного хірургічного лікування дефектних рубців та профілактики їх рецидивування після попередніх хірургічних втручань на молочних залозах.
2. **Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.П. авторів:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м.Київ, вул.Дорогожицька, 9; кафедра хірургії та судинної хірургії: зав кафедри, професор, д. мед. н. Сергій Іванович Саволук; аспірант кафедри хірургії та судинної хірургії Рибчинський Гордій Олегович.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель №135148 Україна, МПК (2006) А61В 31/00 Спосіб лікування дефектних рубців після хірургічних втручань на молочних залозах / Рибчинський Г.О. Саволук С.І.; заявник та патентовласник Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. - № у 201808911; заявл. 23.08.2018; опубл. 25.06.2019; бюл. № 12.
4. **Місце впровадження:** відділ патології молочної залози комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру
5. **Строки впровадження:** 2017 – 2019 рр.
6. **Загальна кількість спостережень:** 25 хворих.
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелі інформації:**

Показники	По даних	
	Розробника	Установи в якій впроваджено пропозицію
Зменшення тривалості стаціонарного та амбулаторного лікування, діб	24,9 ± 0,3	23,8±0,2

8. **Зауваження, пропозиції:** запропонований спосіб сприяє покращенню результатів лікування та профілактики повторного рецидивування дефектних рубців, що впливає на показники якості життя, рівень соціальної адаптації та психологічний стан пацієнток.

«___» _____ 20__ р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України, Д. мед. н., професор

С.І. Саволук

Заступник головного лікаря з хірургії комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру

О.Р. Дуда