

На правах рукописи

Кобец Максим Владимирович

**АССОЦИАЦИЯ КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ, ГОРМОНОВ И
ЦИТОКИНОВ В КРОВИ С ТИПОМ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ
КОЖИ И РЕЗУЛЬТАТОМ ИХ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Благовещенск – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, доктор биологических наук, профессор Васильева Людмила Сергеевна

Официальные оппоненты:

Сазонова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гориков Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 21 декабря 2023 г. в 12 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22) и на сайте организации <https://cfpd.ru>.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2023

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Приходько Анна Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема дифференциальной диагностики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов до сих пор сохраняет актуальность из-за сходства клинических и морфологических признаков этих рубцов (Шафранов В.В. и др., 2003) и отсутствия способов прогнозирования результата их лечения. Современный уровень знаний о патогенезе патологических рубцов диктует необходимость поиска новых подходов к решению этой проблемы. Раскрыты механизмы ауторегуляции раневого процесса (Wang Z. et al., 2020), выяснены многие молекулярные механизмы патологического рубцевания, в которых важная роль принадлежит механотрансдукции и дисбалансу в экспрессии матричных металлопротеаз, цитокинов IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , факторов роста TGF- β_1 , IGF и других медиаторов (Zhu Z. et al., 2013). Следующей ступенью этих исследований, по мнению ряда авторов (Huang C. et al., 2020; Wang P.H. et al., 2017), должна быть оценка той среды, в которой существует рана на коже – провоспалительной или противовоспалительной, что отражается соотношением циркулирующих в крови системных факторов: цитокинов, гормонов и других биологически активных веществ, которые осуществляют регуляцию метаболизма, сосудистых и клеточных реакций на повреждение, фиброзирование раны и ремоделирования рубца. Данные литературы демонстрируют интерес исследователей к роли различных состояний эндокринной системы (Hochman B. et al., 2015; Noishiki C. et al., 2019; Humphries H., Arima J., 2019), изменений сывороточного уровня кортикостероидов, половых гормонов (Шафранов В.В. и др., 2003; Mousavi S.R. et al., 2010) и цитокинов (Kwak D.H. et al., 2016; Rorison P. et al., 2010; Khatlab F.M., Samir M.A., 2020) в патологическом рубцевании кожи. Развитие этого направления расширит знания об этиологии и патогенезе патологических рубцов, на которых базируются дифференциальная диагностика рубцов, разработка таргетного лечения и прогнозирование его эффективности.

Степень разработанности темы исследования. Теоретико-методологическую базу исследования составили основные положения учения о воспалении и процессах патологического рубцевания, труды В.В. Серова (1981–1995), А.Б. Шехтера (1981–2008), В.В. Шафранова и соавт. (2009–2010), Z. Zhu и et al. (2013), M. Hellstrom et al. (2014), P.H. Wang и et al. (2020) и других исследователей о механизмах ауторегуляции воспаления и нарушениях, ведущих к фибропролиферативным расстройствам. В последние годы изучаются молекулярные механизмы патологического рубцевания (Zhu Z. et al., 2013;

Шехтер Б.А., Гуллер А.Е., 2008; Shih B. et al., 2010; Chen J. et al., 2011), роль микроокружения и механотрансдукции (Noguera R. et al., 2012; Duscher D. et al., 2014), влияния гормонов (Ocaranza P. et al., 2014; Costanza M. et al., 2015 и др.), интерлейкинов IL-6 (Ray S. et al., 2013); IL-10 (Gordon A. et al., 2013), фактора некроза опухоли TNF- α (Zhu Z. et al., 2013), факторов роста TGF- β_1 (Lichtman M.K. et al., 2016), IGF (Hu Z.C. et al., 2014). Интеграция этих данных делает очевидной идею о том, что формирование патологических рубцов связано с индивидуальными особенностями ответной реакции на повреждение, величина которой обусловлена исходным состоянием реактивности организма и его исполнительных систем. Это дает основание считать своевременным и целесообразным исследовать лейкоцитарный, эндокринный, липидный, цитокиновый статус организма у лиц с гипертрофическими и келоидными рубцами и выявить взаимосвязи с патологическим рубцеванием.

Цель исследования. Выявить патогенетически значимые изменения в составе крови, которые ассоциированы с гипертрофическими или келоидными рубцами, а также с положительным или отрицательным результатом лазерного лечения этих рубцов.

Задачи исследования

1. Выявить изменения уровней гормонов, цитокинов и количества лейкоцитов в крови, отличающие пациенток с гипертрофическими и келоидными рубцами между собой и от группы контроля.

2. Оценить результат лазерного лечения гипертрофических рубцов по их клиническим критериям, выявить ретроспективно особенности композиции исследуемых показателей крови, ассоциированные с результатом лечения.

3. Оценить клинические параметры келоидных рубцов после лазерного лечения, выявить ретроспективно изменения в концентрациях исследуемых показателей крови и их ассоциацию с результатом лечения.

4. Выявить композиционные особенности исследуемых показателей крови при гипертрофических и келоидных рубцах, которые имеют патогенетическое значение и способствуют или препятствуют положительному результату лазерного лечения.

Научная новизна. Получены новые теоретические данные, расширяющие представление о закономерностях формирования различных типов патологических рубцов до и после коррекции лазером.

Показана ассоциация патологических рубцов со сниженной концентрацией кортизола в крови, которая отражает ослабление адаптационного и противовоспалительного потенциала организма. При этом гипертрофические

рубцы сопряжены с повышенным уровнем в крови фиброгенного трансформирующего фактора роста (TGF- β_1) и сниженным уровнем провоспалительных факторов – фактора некроза опухоли (TNF- α) и половых стероидов, а келоидные рубцы – с высокими уровнями соматотропного гормона (СТГ) и TNF- α , обладающих пролиферативным, фиброгенным и антиапоптотическим эффектами.

Приоритетными являются данные о композиционных особенностях системных факторов, связанных с эффективностью лечения патологических рубцов с помощью перфораций рубцовой ткани лазером.

Впервые выявлена ассоциация положительного результата лазерного лечения гипертрофических рубцов с увеличенным количеством в крови Ся-нейтрофилов, пониженным уровнем адаптогенного гормона кортизола и повышенным уровнем противовоспалительного гормона прогестерона. Отрицательный результат лечения сопряжен с более низкими уровнями кортизола и пролактина и повышенными уровнями фиброгенных факторов – гормона роста и цитокина TGF- β_1 .

Установлено, что положительный результат лазерного лечения келоидных рубцов наблюдается, если провоспалительные эффекты, обеспеченные сниженным уровнем в крови кортизола и повышенным количеством сегментоядерных (Ся) нейтрофилов, компенсированы высоким уровнем противовоспалительного цитокина IL-10. Отрицательный результат лазерного лечения келоидов связан с влиянием увеличенной численности Ся-нейтрофилов, сниженного уровня кортизола и пролактина, высокого уровня TNF- α и СТГ, направленного на образование и рост келоида, на фоне почти полного отсутствия противовоспалительного IL-10.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в раскрытии закономерностей формирования различных типов патологических рубцов и их коррекции лазером. Определены наиболее значимые системные факторы (Ся-нейтрофилы, кортизол, СТГ, TNF- α , TGF- β_1 , IL-10) в диагностике типа рубца и их ассоциации с эффективностью лазерного лечения.

Практическую значимость имеют разработанные способы коррекции гипертрофических и келоидных рубцов (Патент РФ № 2488415), дифференциальной диагностики вида рубца кожи у женщин (Патент РФ № 2680085), прогнозирования результата лазерного лечения гипертрофического рубца у женщин (Патент РФ № 2761893).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Патологические рубцы ассоциированы со сниженным уровнем в крови адаптогенного и противовоспалительного гормона кортизола, в этих условиях при гипертрофических рубцах повышена концентрация трансформирующего фактора роста β_1 , стимулирующего коллагеногенез, а при келоидных рубцах – провоспалительного фактора некроза опухоли α и фиброгенного соматотропного гормона.

2. Неэффективность лазерного лечения патологических рубцов обусловлена снижением противовоспалительных влияний вследствие низкого уровня в крови кортизола и интерлейкина 10, но усилением фиброгенеза под влиянием высокого уровня соматотропного гормона. При этом под действием повышенной концентрации в крови трансформирующего фактора роста β_1 возрастает фиброгенный эффект, вызывающий гипертрофию рубца, а под действием высокой концентрации фактора некроза опухоли α активируется келоидогенез, и вновь формируется келоидный рубец.

3. Успешность лазерного лечения гипертрофических и келоидных рубцов обеспечивается сохранением способности организма осуществлять, в ответ на лазерные перфорации рубцовой ткани, острую воспалительную реакцию благодаря повышенному количеству в крови нейтрофилов, а также лимитировать острофазные реакции благодаря высокому уровню противовоспалительных факторов (прогестерона или интерлейкина 10).

Степень достоверности и апробация работы. Исследование выполнено в рамках комплексной темы «Исследование механизмов защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма на действия экстремальных факторов различной природы» (гос. регистрация № 123020700102-0 от 07.02.23). План исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России (протокол №1 от 24.01.2020). Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала и использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Статистическая обработка результатов исследования проведена в соответствии с принципами доказательной медицины.

Полученные результаты представлены на научной конференции «Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии» (Казань, 2014), XI Международной научно-практической конференции «Инновационные исследования как локомотив развития современной науки: от теоретических парадигм к практике» (электронная конференция НИЦ МИСИ, 2019), Международный научный форум «Наука и инновации – современные кон-

цепции» (Москва, 2023), Межвузовский международный конгресс «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2023).

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии и кафедры патологической физиологии (протокол № 8 от 19.05.2023) и заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России «Общая патология, морфология, физиология, фармакология» (протокол № 1 от 19.06.2023).

Внедрение. Полученные результаты включены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии, кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России (акты внедрения от 16.01.2021), в клиническую практику ООО «Байкальский центр многопрофильной медицины» (акт внедрения от 04.04.2022).

Личный вклад автора. Автором лично проведен обзор литературы по теме исследования, сформированы группы пациентов, обследованы 90 женщин и выполнено лечение 60 пациенток с патологическими рубцами, статистический анализ результатов, написание статей, диссертации и автореферата.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе одна – в базе данных «Scopus». Получено 3 патента на изобретения.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 193 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 17 рисунками, состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты и их обсуждение), выводов, заключения, научно-практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 266 источников, из них 31 на русском и 235 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Проведено контролируемое ретроспективное нерандомизированное исследование состава крови у женщин с нормотрофическими, гипертрофическими и келоидными рубцами кожи в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и стандартами надлежащей клинической практики (GCP). Исследование проведено на базе кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО ИГМУ МЗ РФ. Диагностика рубцов, наблюдение и лечение проводилось в ООО «Байкальский центр многопрофильной медицины» (г. Иркутск). Анализы выполнялись в лабораториях Иркутского филиала ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза

им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ (г. Иркутск) и ФГБНУ ВСИМЭИ (г. Ангарск).

Дизайн исследования. Обследовано 90 женщин с рубцами кожи в период с 2018 по 2021 год. Критерии включения в исследование: женский пол, возраст 18-37 лет, рубцы в зонах повышенного риска образования патологических рубцов, давность образования рубцов 2-5 лет, письменное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие сахарного диабета, патологии эндокринных органов, инфекционных и онкологических заболеваний. Этапы исследования: 1 – диагностика типа рубца, их клиническая оценка, анализ состава крови по изучаемым показателям, формирование групп; 2 – лазерное лечение гипертрофических и келоидных рубцов; 3 – клиническая оценка рубцов через 3 месяца и формирование подгрупп с положительным и отрицательным результатом лечения; 4 – ретроспективное исследование взаимосвязи изменений в составе крови с типом рубца и результатом его лечения. Формирование групп осуществлялось случайным образом, по мере обращения пациентов в медицинский центр, после диагностики типа рубца по его клиническим параметрам, гистологическому исследованию и данным анамнеза. 1 группа контрольная – 30 добровольцев с нормотрофическими рубцами (НР). 2 группа – 30 пациенток с гипертрофическими рубцами (ГР). 3 группа – 30 пациенток с келоидными рубцами (КР).

Клиническая оценка рубцов проводилась в баллах по Ванкуверской шкале. Оценивались гиперемия и пигментация рубца (визуально), плотность рубца (пальпацией), наличие зуда (по субъективным ощущениям), высота рубца (инструментально в мм с последующим пересчетом в баллы). Сумма баллов всех показателей представлена как «общий показатель рубца» (ОПР).

Морфологическое исследование проведено на биопсийном материале, полученном перед лазерным лечением. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином для обзорного изучения и пикрофуксином по Ван Гизону для выявления новообразованного коллагена. Описание и анализ материала проводились с помощью Системы анализа изображений (микроскоп «OlympusCX41», программное обеспечение «ImageScopeColor»).

Биохимические методы. Забор крови для исследований проводили на 5–7 сутки менструального цикла (фолликулярная фаза). Определяли концентрацию 27 показателей. В липидном профиле методом сухой химии (экспресс-анализатор «Рефлатрон IV») оценивали концентрацию общего холестерина, триацилглицеридов, липопротеидов высокой плотности и расчетом по формулам Фридвальда уровня липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности. В гормональном профиле методом иммуноферментного анализа (ИФА, тест-

наборы «Алькорбио», СПб) определяли концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), лютеинизирующего гомона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), свободного тироксина (T_{4cb}), пролактина, соматотропного гормона (СТГ), кортизола, тестостерона, прогестерона, эстрадиола. В цитокиновом профиле (метод ИФА, тест-наборы «Вектор-Бест», г. Новосибирск) определяли концентрации фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкинов IL-4, IL-6, IL-10, трансформирующего фактора роста- β_1 (TGF- β_1). Лейкоцитарный состав крови оценивали на гематологическом автоматическом анализаторе Mindray BC-5150 (Китай) с дифференциацией на мазке палочкоядерных (Пя) и сегментоядерных (Ся) нейтрофилов с последующим пересчетом на абсолютное количество.

Лазерное лечение патологических рубцов осуществлялось с помощью лазерной системы Ланцет 2 (Россия) фокусирующим лучом ($d=0,5$ мм, $\lambda=10,6$ мкм), в суперимпульсном режиме (мощность излучения 50 Вт) с длительностью импульса 0,05 или 0,09 сек (плотность энергии 50 Дж/см² или 90 Дж/см²), в зависимости от высоты рубца. Перфорированную поверхность рубца обрабатывали 10% водным раствором повидон-йода 2 раза в день в течение 3–4 дней. Рана заживала в течение 2–2,5 недели под струпом без осложнений.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft inc., США, 2010). Тип распределения вариант оценивался по критерию Шапиро–Уилка. Результаты представлены медианой Me (Q_{25} ; Q_{75}), межгрупповые различия признаков определялись по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни, внутригрупповые различия – по T-критерию Вилкоксона и считались статистически значимыми при $p<0,05$. Дискриминантный анализ использовался для определения соответствия группирования по значению λ Уилкса (0 – абсолютно точная классификация, 1 – абсолютно ошибочная) и выявления наиболее информативных показателей, отличающих подгруппы. Регрессионным анализом выявлялась ассоциация признаков и оценивалась, как высокая, при коэффициенте детерминации $R^2>0,7$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ассоциация состава крови с типом рубцовой деформации кожи

Клиническая оценка патологических рубцов по Ванкуверской шкале продемонстрировала их отличия от нормотрофических рубцов по всем признакам (Таблица 1). При этом ОПР гипертрофических рубцов превышал его

значение у нормотрофических рубцов более чем в 2 раза, а у келоидных рубцов был выше в 5,5 раз. Суммарный показатель соответствия группирования 97,7%.

Таблица 1 – Клиническая характеристика рубцов у пациенток исследуемых групп

Признаки (баллы) / Группы	НР, n=30 Группа 1	ГР, n=30 Группа 2	КР, n=30 Группа 3	U-критерий			
				p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃	
Гиперемия	0(0; 0)	0(0; 1)	2 (1;2)	0,2	<0,001	<0,001	
Зуд	0(0; 0)	0 (0; 1)	2(1; 2)	0,02	< 0,001	<0,001	
Пигментация	1(1; 1)	1(1; 2)	1(1; 2)	0,004	0,002	0,8	
Плотность	1(1; 1)	2(1; 2)	3(3; 4)	<0,001	<0,001	<0,001	
Высота	h _{mm}	0(0; 0)	2(1,4;2)	3(2;4)	<0,001	<0,001	<0,001
	баллы	0(0;0)	1(1; 1)	2(2; 2)	<0,001	<0,001	<0,001
ОПР	2(2;2)	5(4;6)	11(9;12)	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание: p – значимость различий при сравнении исследуемых групп.

Состояние лейкоцитарного звена крови и гормонального, цитокинового профилей при патологических рубцах отражено данными, отличающимися статистически значимо от контрольной группы (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ исследуемых показателей крови при патологических и нормотрофических рубцах кожи у женщин

Показатели крови/группы	Референт. значение	НР (n=30) Группа 1	ГР (n=30) Группа 2	КР (n=30) Группа 3	U-критерий		
					p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Состав лейкоцитов крови							
СЯ (x10 ⁹ /л)	1,8–6,3	2,9(2,3-3,3)	3,4(2,7-3,8)	3,4(2,9-3,8)	0,08	0,005	0,8
ПЯ (x10 ⁹ /л)	0,03–0,1	0,06(0,05-0,1)	0,09(0,07-0,1)	0,07(0,06-0,08)	0,02	0,4	0,02
Лим, (x10 ⁹ /л)	1,2–3	2(1,6-2,8)	1,9 (1,5-2,4)	1,8(1,6-2,1)	0,1	0,04	0,5
Гормональный профиль							
Прл,(мкМе/мл)	70,8–566	392,4(261- 476)	328(239,8-429)	304,9(250-391)	0,4	0,04	0,4
ЛГ,(мМе/мл)	2,4–12,6	4,7(3,1- 6,0)	4,6(3,3-5,2)	2,9(2,2-3,8)	0,3	<0,001	0,005
СТГ,(нг/мл)	0–8	0,84(0,4-1,4)	0,9(0,8-2,6)	1,6(0,7-7,6)	0,06	0,002	0,09
ФСГ,(мМе/мл)	3,5–12,5	5,1(3,8- 5,8)	6,4 (5,3-6,6)	5,4(5,1-6,1)	0,004	0,06	0,1
Эс,(мМе/мл)	0,01–0,6	0,3(0,3-0,47)	0,3 (0,2-0,3)	0,3(0,2-0,4)	0,01	0,2	0,4
Тс,(нмоль/л)	0,35–2,6	2,2(1,6-2,8)	1,5(1,0-1,7)	1,9(1,7-2,6)	<0,001	0,7	<0,001
Крт,(нмоль/л)	185–670	544(433-661)	358(289-453)	303,5(238-386)	<0,001	<0,001	0,03
Цитокиновый профиль							
TNF-α,(пг/мл)	0–6	2,3 (1,5-2,6)	1,8 (1,1-2,2)	3,4 (2,9-3,7)	0,05	<0,001	<0,001
TGF-β ₁ (нг/мл)	0-37,7	30,9(24,1-39,2)	38,3(30,4-45,2)	29,9(24,4-34,2)	0,03	0,2	<0,001

Примечание: в таблицу включены показатели крови, статистически значимо отличающиеся от контрольной группы.

Показатели липидного профиля статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы, поэтому не были внесены в Таблицу 2.

Оба типа патологических рубцов сформированы в условиях ослабления адаптационных возможностей организма, что доказывает сниженный уровень кортизола в крови (при гипертрофических рубцах в 1,55 раза, при келоидных в 1,9 раза и сочетается со снижением уровня пролактина в 1,3 раза). Гипертрофическим рубцам сопутствует супрессия стероидогенеза (снижение концентрации тестостерона и эстрадиола) на фоне повышения уровня ФСГ и дисбаланса между провоспалительными влияниями (сниженный уровень TNF- α) и профиброзными (повышенный уровень TGF- β_1) в пользу последних. При келоидных рубцах одновременно увеличены уровни двух келоидогенных факторов – фиброгенного СТГ и провоспалительного TNF- α .

С помощью дискриминантного анализа выделены наиболее информативные показатели крови, отличающие пациенток с нормотрофическими, гипертрофическими и келоидными рубцами (Лямбда Уилкса 0,224). К ним относятся кортизол (F-критерий Фишера 28,4, $p < 0,001$), TNF- α (F=16,01, $p < 0,001$), тестостерон (F=14,5, $p < 0,001$), Ся-нейтрофилы (F=4,1, $p = 0,02$), ФСГ (F=5,5, $p = 0,005$), СТГ (F=4,6, $p = 0,01$) и TGF- β_1 (F=3,6, $p = 0,03$).

На основе полученных данных рассчитаны уравнения линейных классификационных функций (ЛКФ), которые могут быть использованы, как дополнительный метод, для уточнения типа рубца по результатам анализов пациента. Получен патент «Способ дифференциальной диагностики вида рубца кожи у женщин» (№ 2680085 от 15.02.2019).

Методом множественной регрессии определены взаимосвязи между измененными показателями (Рисунок 1).

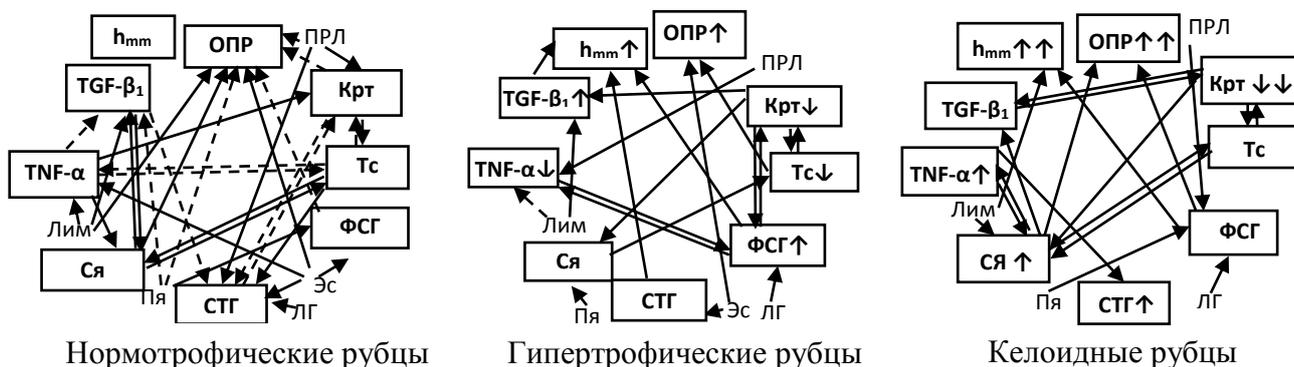


Рисунок 1. Схема множественных корреляционных связей наиболее информативных показателей у пациенток с нормотрофическими, гипертрофическими и келоидными рубцами. Обозначения: \longrightarrow – прямая связь, \dashrightarrow – обратная связь. В рамку заключены показатели, отличающиеся от контроля, с обозначением их повышения (\uparrow) или понижения (\downarrow).

Продемонстрировано тесное и сбалансированное взаимодействие эндокринной и иммунной систем при нормотрофических рубцах, тогда как при гипертрофических и келоидных рубцах многие взаимосвязи утрачены, их общее количество почти вдвое уменьшено. Эти данные свидетельствуют о том, что у пациенток исследуемых групп существенно ослаблены взаимодействия гуморальных системных факторов, участвующих в процессе рубцевания, что ведет к регуляторному дисбалансу и формированию патологических рубцов. При этом при гипертрофических рубцах возрастает роль фиброгенного цитокина TGF- β_1 , а при келоидных рубцах – провоспалительного цитокина TNF- α и профиброзного СТГ.

Исследование зависимости между особенностями в композиции состава крови и результатом лазерного лечения гипертрофических рубцов

Успешность лазерного лечения (субклиническая подгруппа, 2сбк) регистрировалась при максимальном приближении клинических показателей рубца к нормотрофическим рубцам, отрицательный результат (клиническая подгруппа, 2кл) – при сохранении признаков гипертрофии (Таблица 3). При этом в сыворотке крови в подгруппе 2сбк повышена численность Ся-нейтрофилов и уровень прогестерона и ФСГ, снижен уровень кортизола, тестостерона, эстрадиола.

Таблица 3 – Динамика клинических параметров гипертрофических рубцов при положительном и отрицательном результате лазерного лечения

Признаки (баллы) / Группы	Группа 1 НР(n=15)	ГР – 2сбк (n=15)				ГР – 2кл (n=15)				
		До лечения	После лечения	U-кр	T-кр	До лечения	После лечения	U-кр	T-кр	
				p ₁	p ₂			p ₁	p ₂	
Гиперемия	0(0;0)	0(0;0)	1(0;1)	0,01	0,02	1 (0;1)	1(1;2)	<0,001	0,01	
Пигментация	1(0;1)	1(1;2)	0(0;1)	0,1	0,003	1(1;2)	1(1;2)	0,005	0,7	
Плотность	1(1;1)	1(1;2)	1(1;1)	1	0,02	2(1;2)	2(1;2)	0,005	0,6	
Высота	h _{mm}	0(0;0)	1,4(1;2)	1(0;1,5)	0,005	0,04	2(1,5;3)	2,5(2;3)	<0,001	0,05
	баллы	0(0; 0)	1(1; 1)	0(0; 1)	0,03	0,007	1(1; 1)	2(1; 2)	<0,001	0,04
Зуд	0(0; 0)	0(0; 0)	0(0; 0)	0,4	0,6	0(0; 1)	1(0; 1)	<0,001	0,07	
ОПР	2(1; 2)	4(3; 5)	2(2; 3)	0,01	0,005	5(4; 6)	7(5; 7)	<0,001	0,02	

Примечание: p – значимость различий изучаемых параметров рубца после лечения в данной подгруппе по сравнению: p₁ – с контрольной группой (U-критерий Манна-Уитни), p₂ – в исследуемой подгруппе до лечения (T-критерий Вилкоксона). Соответствие группирования 92.8% (Лямбда Уилкса 0,153, p<0,001).

В клинической подгруппе (Таблица 4) снижен уровень кортизола, пролактина, тестостерона, TNF- α , но повышен уровень СТГ и TGF- β_1 .

Дискриминантный анализ между подгруппами 2сбк и 2кл подтвердил соответствие группирования и выделил 3 показателя, отличающих подгруппы: $K_{2сбк-2кл} = -7,4 + 1,4 \times Пгс + 0,5 \times ФСГ - 1,2 \times Гс$. Рассчитаны уравнения ЛКФ, которые позволяют прогнозировать результат лазерного лечения гипертрофических рубцов (патент «Способ прогнозирования результата лазерного лечения гипертрофического рубца у женщин» № 2761893 от 13.12.2021).

Таблица 4 – Сравнительный анализ исследуемых показателей крови у пациенток с разным результатом лечения гипертрофических рубцов

Показатели крови/группы	Референт. значение	НР (n=15) Группа 1	Подгруппы ГР				
			2сбк (n=15)	2кл (n=15)	p1-2сбк	p1-2кл	p2сбк-2кл
Общий анализ крови							
СЯ, (x10 ⁹ /л)	1,8-6,3	2,8 (2,2-3,2)	3,8 (3-4,6)	2,9 (2,5-3,6)	0,02	0,6	0,05
Гормональный профиль							
Прл, (мкМе/мл)	70,8-566	406(374- 486,7)	429(345-545,3)	261,8(218-311)	0,6	0,01	0,002
СТГ, (нг/мл)	0-8	0,4(0,9-1,0)	0,8(0,3-0,9)	2,4(1,3-2,9)	0,8	<0,001	0,001
ФСГ, (мМе/мл)	3,5-12,5	4,2(3,8-6,1)	6,4(6,3-6,6)	5,3(4,3-6,9)	0,01	0,4	0,1
Эс, (мМе/мл)	0,01-0,6	0,29(0,2-0,4)	0,26(0,2-0,3)	0,27(0,24-0,38)	0,02	0,6	0,06
Пгс, (нмоль/л)	1,07-5,3	4,1(2,6-6)	5,9(5,4-6,2)	3,2(2,2-4,5)	0,01	0,09	<0,001
Гс, (нмоль/л)	0,35-2,6	2,8(1,8-3,0)	1,5(1,3-1,8)	1,4(1-1,7)	0,001	<0,001	0,5
Крт, (нмоль/л)	185-670	661(543,8-837)	412(348,5-482)	317,8(240-436)	<0,001	<0,001	0,04
Цитокиновый профиль							
TNF- α , (пг/мл)	0-6	2,27(1,6-2,5)	1,8(1,8-2,32)	1,47(0,01-1,9)	0,3	0,01	0,1
TGF- β_1 , (нг/мл)	0-37,7	30,9(27,4-45)	36,1(29,7-38,3)	45,2(32,4-58,6)	0,3	0,03	0,1
Примечание: в таблицу включены показатели крови, статистически значимо отличающиеся от контрольной группы.							

Дискриминантный анализ между показателями крови в контрольной группе и каждой подгруппе с ГР выделил факторы крови, которые могут влиять на результат лазерного лечения: для подгруппы 2сбк – гормоны кортизол (F=28,1, p<0,001), прогестерон (F=9,9, p=0,004) и количество в крови Ся-нейтрофилов (F=18,2, p<0,001) (λ Уилкса 0,24), для подгруппы 2кл – гормоны кортизол (F=24,2, p<0,001), пролактин (F=7,0, p=0,01), СТГ (F=4,0, p=0,05) и цитокин TGF- β_1 (F=13,2, p=0,001) (λ Уилкса 0,21). Регрессионный анализ выявил особенности ассоциативных взаимодействий перечисленных показателей в исследуемых подгруппах (Рисунок. 2). Из представленных схем видно, что в подгруппе 2сбк система ассоциативных связей между исследуемыми

показателями сопоставима по устойчивости с контрольной группой, и ведущее значение в поддержании эндокринного баланса сохраняется у кортизола, но баланс стероидогенеза смещается в сторону прогестерона, вызывающего нарушение ремоделирования рубца (Izadi E. et al., 2018).

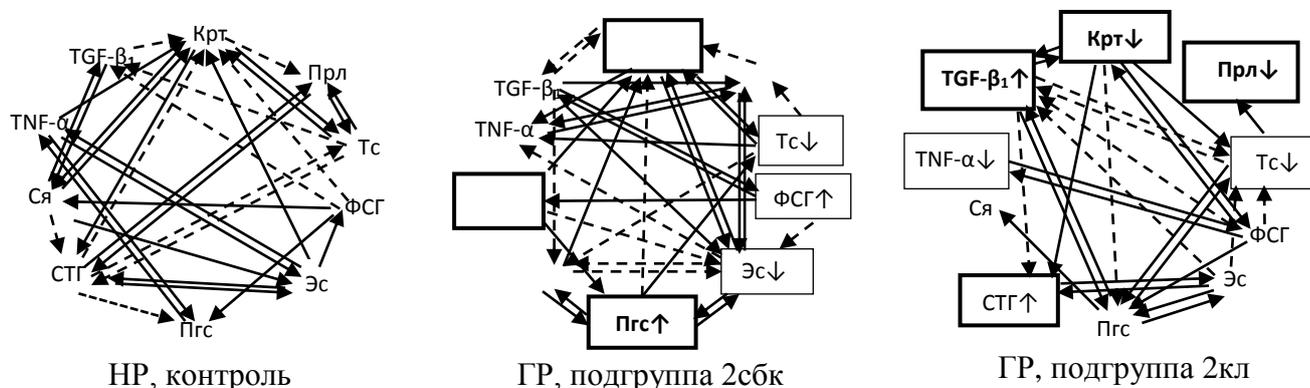


Рисунок 2. Схема множественных корреляций показателей крови при нормотрофических (контроль) и гипертрофических рубцах с положительным (подгруппа 2сбк) и отрицательным (подгруппа 2кл) результатом лечения. Обозначения: \longrightarrow – прямая связь, \dashrightarrow – обратная связь. В рамку заключены показатели, отличающиеся от контроля, с обозначением их повышения (\uparrow) или понижения (\downarrow). Утолщенная рамка – показатели канонического уравнения.

В подгруппе 2кл регуляторная система ГР менее устойчива, а пусковым механизмом гипертрофии рубцовой ткани выступают два фактора – увеличение в крови уровня $TGF-\beta_1$, стимулирующего фиброгенез (Zhu Z. et al., 2013), и снижение уровня кортизола, которые провоцируют увеличение уровня СТГ (Mazziotti G., Giustina A., 2013). Клинические параметры гипертрофических рубцов (h_{mm} и ОПР) в подгруппе 2сбк, как показал регрессионный анализ, зависят от тех же показателей крови, которые выделены дискриминантным анализом ($h_{mm} = 0,2 \times Пгс - 0,002 \times Крт + 0,27 \times Ся$, $R^2 = 0,82$, $p < 0,001$; $ОПР = 0,8 \times Ся + 0,35 \times Пгс - 0,003 \times Крт$, $R^2 = 0,86$, $p < 0,001$), что подтверждает их ключевое значение в создании условий для гипертрофии рубцовой ткани, а также для возможности положительного результата лазерного лечения. В подгруппе 2кл клинические параметры рубцов тоже зависят от низкого уровня кортизола, но он сочетается с влиянием высокого уровня двух профиброзных факторов – $TGF-\beta_1$ и СТГ ($h_{mm} = 0,23 \times СТГ + 0,03 \times TGF-\beta_1 - 0,001 \times Крт$, $R^2 = 0,72$, $p < 0,001$; $ОПР = 0,05 \times TGF-\beta_1 + 0,7 \times СТГ$, $R^2 = 0,87$, $p < 0,001$), что дает основание считать эти системные факторы основными регуляторами гипертрофии рубца, которые препятствуют нормотрофическому рубцеванию после лазерного лечения.

Исследование зависимости между композицией системных факторов крови и результатом лазерного лечения келоидных рубцов

Оценка параметров келоидных рубцов через 3 мес. после лазерного лечения выявила два варианта (Таблица 5 – соответствие группирования 80%, λ Уилкса 0,037, $p < 0,001$): положительный результат (подгруппа с лабильными келоидами, 3лк) – в случае приближения клинических параметров КР к НР; отрицательный результат (подгруппа со стабильными келоидами, 3стк) – при сохранении всех признаков КР или ухудшении его состояния.

Таблица 5 – Динамика клинических параметров келоидных рубцов при положительном и отрицательном результате лазерного лечения

Признаки (баллы) / Группы	Группа 1 НР(n=15)	КР – 3лк (n=15)				КР–3стк (n=15)			
		До лечения	После лечения	U-кр		До лечения	После лечения	U-кр	
				p ₁	p ₂			p ₁	p ₂
Гиперемия	0(0;0)	2(1;2)	2(2; 2)	<0,001	0,03	2(1;2)	3(3;3)	<0,001	0,005
Пигментация	1(0; 1)	1(1;2)	0(0; 0)	0,03	0,001	1(1;2)	0(0;2)	0,5	0,005
Плотность	1(1;1)	3(3;4)	2(2; 2)	<0,001	<0,001	3(3;4)	3(3;4)	<0,001	0,7
Высота	h _{mm}	0(0;0)	3(2;4)	<0,001	0,001	3(3;4)	4(3,5;4,5)	<0,001	0,005
	баллы	0(0;0)	2(2;2)	<0,001	<0,001	2(2;2)	2(2;3)	<0,001	0,02
Зуд	0(0;0)	2(1;2)	1(1;1)	<0,001	0,003	2(1;2)	2(2;3)	<0,001	0,005
ОПР	2(1;2)	11(9;11)	5,5(5;7)	<0,001	0,001	10(9;11)	12(10;13)	<0,001	0,005

Примечание: p – значимость различий параметров рубца после лечения в данной подгруппе по сравнению: p₁ – с контрольной группой (U-критерий Манна-Уитни), p₂ – в исследуемой подгруппе до лечения (T-критерий Вилкоксона).

Результаты ретроспективного анализа состава крови представлены в Таблице 6. В подгруппе 3лк в составе крови выявлены следующие изменения: снижен уровень кортизола, увеличена численность Ся-нейтрофилов, повышен уровень провоспалительного TNF- α и противовоспалительного IL-10.

В подгруппе 3стк наблюдалось повышенное количество Ся-нейтрофилов, высокие уровни провоспалительного цитокина TNF- α (Li Q.et al., 2021) и СТГ, обладающего пролиферативным и фиброгенным действием (Hu Z.C., et al., 2014), а также низкий уровень противовоспалительных факторов – гормонов кортизола и пролактина и почти полное отсутствие в крови цитокина IL-10.

Дискриминантный анализ между подгруппами 3лк и 3стк подтвердил соответствие группирования и выделил только два наиболее информативных фактора: $K_{(3лк-3стк)} = 90 + 80 \times IL-10 + 100 \times СТГ$. Уравнения ЛКФ, рассчитанные по этим данным, могут быть использованы для прогноза результата лазерного лечения келоидных рубцов (см. практические рекомендации).

Таблица 6 – Сравнительный анализ исследуемых показателей крови у пациенток с разным результатом лечения келоидных рубцов

Показатели крови/группы	Референт. значение	КР (n=15) Группа 1	Подгруппы КР		U-критерий		
			Злк (n=15)	Зстк (n=15)	p _{1-Злк}	p _{1-Зстк}	p _{Злк-Зстк}
Общий анализ крови							
Ся (×10 ⁹ /л)	1,8-6,3	2,9(2,2-3,2)	3,5(3-3,8)	3,4(2,9-3,9)	0,005	0,02	0,7
Гормональный профиль							
Прл,(мкМе/мл)	70,8-566	406(358-476,7)	338,4(268-426)	290,7(218-310,9)	0,1	0,02	0,1
ЛГ,(мМе/мл)	2,4-12,6	5,3(4,2- 6,3)	3,6(2,4-3,8)	2,6(2,2-3,4)	0,01	<0,001	0,1
СТГ,(нг/мл)	0-8	0,4(0,08-0,8)	0,9(0,2-1,7)	5,8(1,5-8,0)	0,1	<0,001	0,002
Крт,(нмоль/л)	185-670	577(506-733)	340,5(255-390)	287,3(222,5-367)	<0,001	<0,001	0,4
Цитокиновый профиль							
TNF-α,(пг/мл)	0-6	2,4(1,6-2,6)	3,0(2,8-3,5)	3,6(2,9-4,1)	0,02	0,001	0,2
IL-10,(пг/мл)	0-31	3,0(0,01-7,9)	8,7(5,0-10,3)	0,01(0,01-0,74)	0,04	0,04	<0,001
Примечание: в таблицу включены показатели крови, статистически значимо отличающиеся от контрольной группы.							

Дискриминантный анализ между показателями крови в контрольной группе и каждой подгруппе с КР выделил факторы крови, которые могут влиять на результат лазерного лечения. Подгруппа Злк отличается по концентрации кортизола (F=33,1, p<0,001) и количеству Ся-нейтрофилов (F=10,5, p=0,003) (λ Уилкса 0,37). Подгруппа Зстк отличается не только по указанным показателям (кортизол – F=41,1, p<0,001; Ся-нейтрофилы – F=10,3, p<0,001), но и по уровню в крови СТГ (F=5,5, p=0,03) и TNF-α (F=3,7, p=0,048) (λ Уилкса 0,17).

На основе выявленных различий в составе крови у пациенток подгрупп Злк и Зстк проведен расширенный анализ исследуемых показателей с помощью метода множественной регрессии (Рисунок 3). Установлено, что в подгруппе Злк, как и в контрольной группе, ведущую роль (по количеству связей) в регуляторных механизмах рубцевания выполняет кортизол, но его уровень снижен и сопряжен с повышенным количеством Ся-нейтрофилов, имеющих тоже максимальное количество взаимосвязей с другими исследуемыми показателями крови (в отличие от контроля). Это дает основание предполагать триггерную роль кортизола и Ся-нейтрофилов в повышении уровня основных регуляторов рубцевания – провоспалительного цитокина TNF-α и противовоспалительного IL-10.

В подгруппе Зстк триггерное влияние Ся-нейтрофилов и кортизола сохраняется и сопровождается критическим падением концентрации в крови противовоспалительного IL-10 и избыточным увеличением концентрации СТГ – стимулятора пролиферации и коллагеногенеза.

Интегративная оценка роли композиционных изменений исследуемых показателей крови при патологических рубцах

Интегративная оценка всех полученных результатов исследования дала возможность вычленить совокупность системных факторов, определяющих и объясняющих положительный или отрицательный результат лазерного лечения патологических рубцов. С учетом регуляторной роли этих факторов в процессе рубцевания, предложены итоговые схемы влияния патогенетически значимых композиционных особенностей в составе крови на результат лазерного лечения гипертрофических (Рисунок 4) и келоидных рубцов (Рисунок 5).

Сравнение этих итоговых схем показало, что общим фоном для патологического рубцевания является сниженный уровень или дефицит кортизола в организме, что создает дефицит энергии и отсутствие супрессии пролиферации и коллагеногенеза. По другим факторам крови при разных типах рубцов выявлены отличия. Так, гипертрофические рубцы, независимо от результата лечения, сопряжены с умеренным уменьшением в крови уровня тестостерона, а келоидные рубцы – со сниженным уровнем ЛГ и высокой концентрацией TNF- α и Ся-нейтрофилов. Указанные изменения создают условия для формирования либо гипертрофических, либо келоидных рубцов.

Положительная динамика лечения обоих типов патологических рубцов наблюдалась при увеличенном количестве в крови участников воспаления Ся-нейтрофилов и высоком уровне противовоспалительных факторов – IL-10 (при келоидных рубцах) или прогестерона (при гипертрофических рубцах). Остальные факторы крови при разных типах патологических рубцов существенно отличались, что указывает на их участие в создании условий для формирования либо гипертрофического, либо келоидного рубца. Так, в субклинической подгруппе пациенток с гипертрофическими рубцами дисбаланс стероидных гормонов с преобладанием прогестерона в сочетании с низким уровнем кортизола (Рисунок 4) поддерживает существование деструктивных очагов и снимает ограничения с пролиферативных процессов и коллагеногенеза, создавая условия для гипертрофии рубца. Одновременно, высокий уровень прогестерона в этой подгруппе выступает единственным противовоспалительным фактором и ограничивает воспаление. Таким образом, гипертрофические рубцы в субклинической подгруппе формируются в условиях изменения регуляторных влияний, которые влияют на продолжительность и интенсивность фаз воспаления, усиливая в рубцовой ткани преимущественно альтеративные процессы, запускающие медиаторный каскад с преобладанием провоспалительных регуляторов над противовоспалительными.



Рисунок 4. Схема влияния патогенетически значимых композиционных особенностей показателей крови на результат лазерного лечения гипертрофических рубцов. Обозначения: ↓↑ – снижение или повышение значения (по сравнению с контрольной группой), – измененные показатели, характерные для обеих подгрупп, – измененные показатели, отличающие данную подгруппу, – измененные показатели, имеющие второстепенное значение в патогенезе гипертрофического рубца.

Из этого следует необходимость коррекции медиаторного каскада, который запускается на начальной стадии воспаления и регулирует смену его фаз. В нашем исследовании лечение с помощью множественных перфораций рубцовой ткани лазером осуществляет такой «перезапуск» воспалительного процесса, который контролируется высоким уровнем прогестерона и завершается нормализацией основных клинических характеристик рубца в субклинической подгруппе.

Условия для келоидогенеза создаются изменением уровней TNF- α , ЛГ и кортизола (Рисунок 5). Повышенное содержание в крови TNF- α и пониженный уровень ЛГ способны поддерживать избыточные сосудистые, клеточные реакции и гиперстимуляцию коллагеногенеза во всех зонах келоидного рубца, усиливают деструктивные процессы, спровоцированные низким уровнем кортизола, вызывают дисплазию (эффекты TNF- α) и нарушение ремоделирования рубцовой ткани (эффекты ЛГ). При этом в подгруппе с лабильными келоидами наблюдается значительное увеличение концентрации IL-10, что указывает на осуществление контроля над завершением острофазных реакций (ограничение провоспалительных влияний) и переходом к репаративным процессам. Вероятно, именно это обстоятельство делает возможным получить положительный результат лазерного лечения келоидного рубца.

Эти факты доказывают, что для успешности лазерного лечения патологических рубцов необходимыми условиями являются способность организма, в ответ на обострение воспаления, быстро осуществить лейкоцитарную реакцию (вследствие повышенного уровня Ся-нейтрофилов в крови) и контролировать ее завершение и начало репаративных процессов (эффекты прогестерона и IL-10). Очевидно, эти условия делают возможным отрегулировать медиаторный каскад воспаления и получить положительный результат лечения.

Отрицательный результат лазерного лечения обоих типов рубцов зарегистрирован в условиях не только дефицита кортизола, но и низкого уровня пролактина и высокого уровня СТГ при отсутствии контроля со стороны противовоспалительных факторов. В этих условиях возникает недостаток энергии и супрессии пролиферации и коллагеногенеза вследствие низкого уровня кортизола и пролактина, гиперстимуляция коллагеногенеза (эффекты высокого уровня СТГ), нарушение контроля над переходом к репаративным процессам из-за отсутствия противовоспалительного влияния прогестерона или IL-10.

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ

Лабильные келоиды

Стабильные келоиды

Формирование зон в келоидном рубце

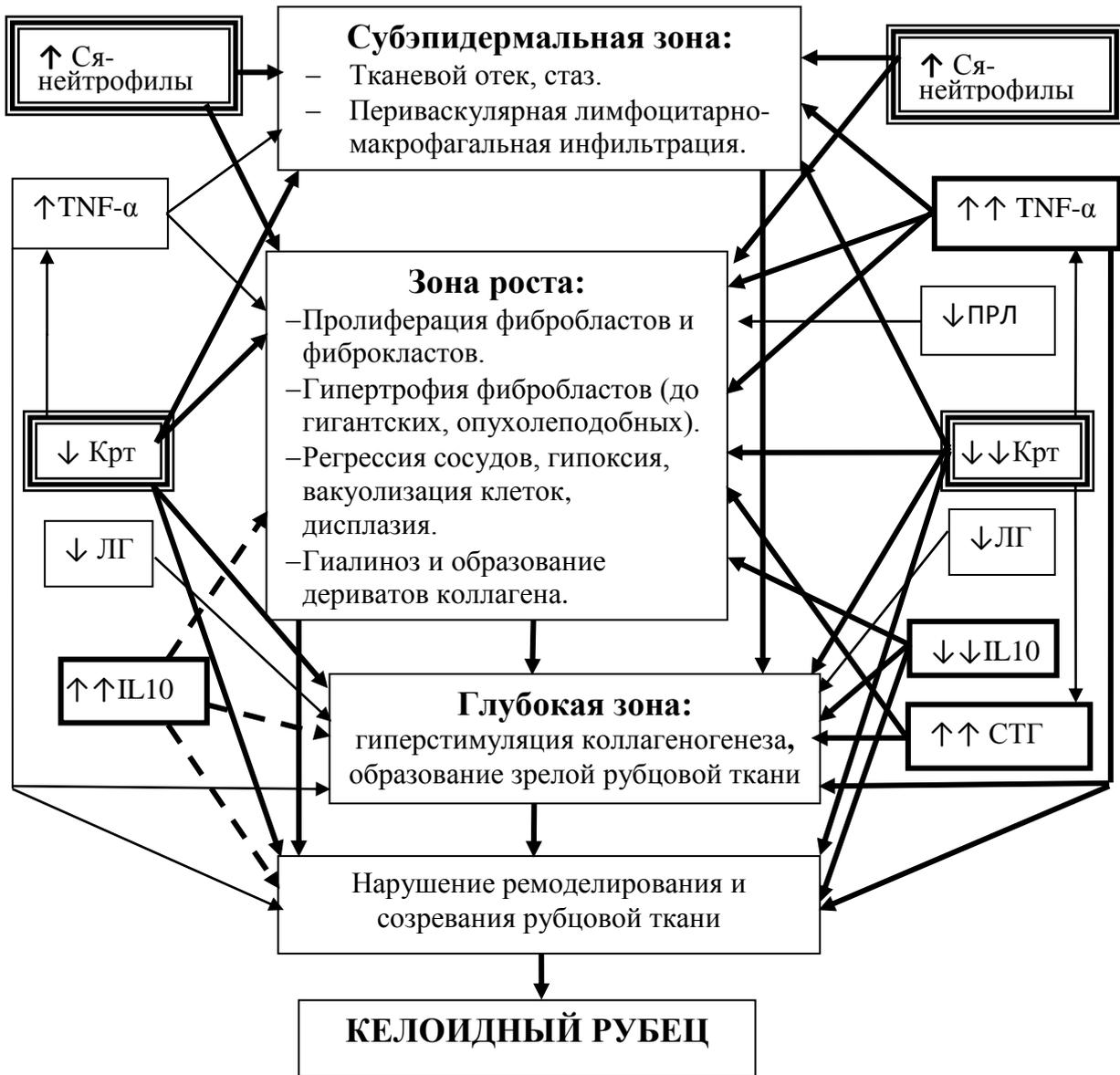


Рисунок 5. Схема влияния патогенетически значимых изменений в составе крови на результат лазерного лечения келоидных рубцов. Обозначения: ↓↑ – снижение или повышение значения (по сравнению с контролем), – измененные показатели, характерные для обеих подгрупп, – измененные показатели, отличающие данную подгруппу, – измененные показатели, имеющие второстепенное значение в патогенезе келоида, сплошные стрелки – усиливающее влияние, пунктирные стрелки – ослабляющее влияние.

На этом фоне фактором гипертрофии рубцовой ткани, усиливающим фиброгенное действие сниженного уровня TNF- α и повышенного уровня СТГ, является высокий уровень TGF- β_1 , а фактором келоидогенеза выступает высокий уровень в крови TNF- α , который организует зону роста келоидов и провоцирует дисплазию рубцовой ткани. Таким образом, при указанных изменениях в составе крови создаются условия для устойчивых патологических процессов в рубце, что не оставляет шанса переформатировать процесс рубцевания с помощью лазерных перфораций рубца.

Многие авторы отмечают вариабельность гипертрофических и келоидных рубцов по свойствам, качеству и эффективности лечения (Шафранов В.В. и др., 2003; Шехтер Б.А., Гуллер, А.Е. 2008; Fearmonti R. et al., 2010). В нашем исследовании у пациенток с этими рубцами выявлена неоднородность по количественному соотношению исследуемых показателей крови. Эта неоднородность объясняет разный результат лазерного лечения гипертрофических и келоидных рубцов и может отражать вариативность механизмов их патогенеза.

Подводя итог анализа полученных результатов, можно утверждать, что изменения исследуемых показателей крови ассоциированы с типом рубцов и детерминируют эффективность их лазерного лечения. Следует подчеркнуть, что статистически значимые изменения исследуемых показателей крови, даже в пределах референтных значений, могут играть важную роль в патогенезе и лечении патологических рубцов. Полученные результаты дают новую информацию по проблеме патогенеза гипертрофических и келоидных рубцов. Найдены наиболее информативные показатели крови, изменения которых могут быть использованы в дифференциальной диагностике этих типов рубцов и для прогнозирования результата их лазерного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Патологические рубцы сопряжены со сниженным сывороточным уровнем кортизола (в 1,5–1,8 раза, $p < 0,001$). Гипертрофические рубцы ассоциированы с повышенной концентрацией в крови TGF- β_1 (в 1,2 раза, $p = 0,03$) и сниженной концентрацией TNF- α (в 1,3 раза, $p = 0,05$) и половых стероидов ($p < 0,001$). При келоидных рубцах характерен высокий уровень в крови СТГ (выше контроля в 1,8 раза, $p = 0,002$) и TNF- α (выше в 1,9 раза, $p < 0,001$).

2. Успешность лазерного лечения гипертрофических рубцов ассоциирована со сниженным в 1,6 раза ($p < 0,001$) сывороточным уровнем кортизола, повышенным в 1,4 раза ($p = 0,01$) уровнем прогестерона и увеличенным в 1,4 раза ($p = 0,02$) количеством Ся-нейтрофилов. Отсутствие результата лечения наблюдалось при повышенных уровнях в крови фиброгенных факторов – СТГ (в 5,9 раза, $p < 0,001$) и TGF- β_1 (в 1,5 раза, $p = 0,03$) на фоне сниженного содержания противовоспалительных факторов – кортизола (в 2 раза, $p < 0,001$) и пролактина (в 1,5 раза, $p = 0,01$).

3. Позитивные изменения клинических параметров келоидных рубцов после лазерного лечения наблюдаются в условиях сниженного в 1,7 раза ($p < 0,001$) содержания в крови кортизола, увеличенного в 1,2 раза ($p = 0,005$) количества Ся-нейтрофилов и повышенного в 2,9 раза ($p = 0,04$) уровня противовоспалительного IL-10. Отсутствие результата лечения ассоциировано с избыточно высоким уровнем СТГ в крови (выше в 14 раз, $p < 0,001$), повышенным в 1,5 раза ($p = 0,001$) уровнем TNF- α , увеличенной в 1,2 раза ($p = 0,02$) численностью Ся-нейтрофилов на фоне сниженной в 2 раза ($p < 0,001$) концентрации кортизола и почти полного отсутствия IL-10 ($p = 0,04$).

4. При неэффективном лазерном лечении обоих типов рубцов в реактивности организма наблюдаются однонаправленные изменения, создающие условия для устойчивых патологических процессов в рубцовой ткани: дефицит кортизола и пролактина (что отражает супрессию адаптационных реакций) и избыток фиброгенного СТГ. На этом фоне при низком уровне в крови TNF- α и высокой концентрации TGF- β_1 усиливаются фиброгенные эффекты, рубцевание в созданных лазером перфорациях вновь идет по типу гипертрофии рубца, а при высоком уровне в крови TNF- α , который усиливает келоидогенез (дисплазию и пролиферацию клеток), и дефиците противовоспалительного IL-10 – по типу келоидного рубца.

5. При положительной динамике клинических характеристик гипертрофических и келоидных рубцов после лазерного лечения в крови зарегистрированы однотипные изменения – увеличение количества участников

воспаления Ся-нейтрофилов на фоне умеренно сниженного уровня кортизола. Эти изменения доказывают, что успешность лазерного лечения обеспечивается готовностью лейкоцитов реагировать на обострение воспаления, интенсивность которого контролируется противовоспалительными факторами: повышенным уровнем прогестерона при гипертрофических рубцах и повышенным уровнем IL-10 при келоидных рубцах.

Практические рекомендации

Выявленные изменения системных факторов (Ся-нейтрофилов, кортизола, СТГ, TNF- α , TGF- β 1, IL-10) могут быть использованы в дифференциальной диагностике типа рубца и прогнозирования эффективности лазерного лечения.

Способы коррекции гипертрофических и келоидных рубцов (Патент РФ № 2488415), дифференциальной диагностики вида рубца кожи у женщин (Патент РФ № 2680085), прогнозирования результата лазерного лечения гипертрофического рубца у женщин (Патент РФ № 2761893) могут быть рекомендованы для внедрения в профильные медицинские учреждения.

Список печатных работ по теме диссертации

Публикации в системе Scopus

1. Kobets, M.V. Blood levels of hormones, cytokines and leukocyte content versus hypertrophic scar laser treatment outcome / L.S. Vasilyeva, M.V. Kobets, O.A. Makarova // Russian Open Medical Journal. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 303.

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Кобец, М.В. Сравнительная оценка клинической эффективности лазерной шлифовки и лазерной перфорации поверхности рубца при лечении гипертрофических рубцов / М.В. Кобец // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №6(82). – С. 42-45.

2. Кобец, М.В. Реактивность организма при гипертрофических рубцах кожи / М.В. Кобец, Л.С. Васильева, И.М. Михалевич, В.В. Малышев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – №3 (97). – С. 35-40.

3. Кобец, М.В. Зависимость результата лазерного лечения гипертрофических рубцов от исходной реактивности организма / М.В. Кобец, Л.С. Васильева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН – 2016. – Т.1, №6 (112). – С. 60-65.

4. Кобец, М.В. Анализ исходной реактивности организма у пациенток с нормотрофическими и патологическими рубцами / М.В. Кобец, Л.С. Васильева, Г.М. Бодиенкова, Ю.В. Курсакова // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 85, № 6,5. – С. 546-554.

5. Кобец, М.В. Взаимосвязь композиции гормонов, цитокинов и лейкоцитов в крови с результатом лазерного лечения келоидных рубцов / М.В. Кобец, Л.С. Васильева // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2022. – Т.19, №2. – С. 71-81.

Публикации в иных журналах

1. Кобец, М.В. Формирование гипертрофических рубцов зависит от дисбаланса стероидных гормонов / М.В. Кобец, Л.С. Васильева, И.М. Михалевич // Сб. материалов конф. Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии. – Казань, 2014. – С. 86-92.

2. Кобец, М.В. Взаимосвязь между реактивностью организма и результатом лазерного лечения келоидных рубцов. / М.В. Кобец, Л.С. Васильева // Инновационные исследования как локомотив развития современной науки: от

теоретических парадигм к практике»: электронный сб. науч. статей по материалам XI Международной науч.- практ. конференции – М.: НИЦ МИСИ, 2019. – С. 436-448.

3. Кобец, М.В. Особенности эндокринного профиля при гипертрофических и келоидных рубцах кожи / М.В. Кобец // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – Т. 2, № 1. – С. 25-32.

4. Кобец, М.В. Взаимосвязь клинических параметров гипертрофических рубцов с изменениями в крови уровня гормонов и цитокинов. / М.В. Кобец, Л.С. Васильева // Наука и инновации – современные концепции: сб. науч. статей по итогам работы Международного науч. форума – М: Инфинити, 2023. – С. 208-217.

5. Кобец, М.В. Прогностические критерии эффективности лазерного лечения келоидных рубцов / М.В. Кобец, Л.С. Васильева // Высшая школа: научные исследования: сб. науч. статей по итогам работы Межвузовского международного конгресса. – М: Инфинити, 2023. – С. 94-100.

Патенты на изобретения Российской Федерации

1. Пат. № 2488415 Рос. Федерация. Способ коррекции гипертрофических и келоидных рубцов / Кобец М.В.; опубл. 27.07.2013.

2. Пат. № 2680085 Рос. Федерация, Способ дифференциальной диагностики вида рубца кожи у женщин / М.В. Кобец, Л.С. Васильева, И.М. Михалевич; опубл. 15.02.2019.

3. Пат. № 2761893 Рос. Федерация, Способ прогнозирования результата лазерного лечения гипертрофического рубца у женщин / М.В. Кобец, Л.С. Васильева; опубл. 13.12.2021.

Список основных сокращений

НР – нормотрофические рубцы

ГР – гипертрофические рубцы

КР – келоидные рубцы

2сбк – субклиническая подгруппа ГР (положительный результат лечения)

2кл – клиническая подгруппа ГР (отрицательный результат лечения)

3лк – подгруппа с лабильными келоидами (положительный результат лечения)

3стк – подгруппа со стабильными келоидами (отрицательный результат лечения)

Научное издание

Кобец Максим Владимирович

**АССОЦИАЦИЯ КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ, ГОРМОНОВ И
ЦИТОКИНОВ В КРОВИ С ТИПОМ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ
КОЖИ И РЕЗУЛЬТАТОМ ИХ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Подписано в печать ... Формат 60x84 1/16.
Тираж 100 экз. Заказ № Гарнитура Times New Roman.
Бумага офсетная. Печать ризография. Усл. печ. Л.1,63
Отпечатано в типографии ИГМУ
г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1