

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет»
Министерство здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Заслуженный работник высшей школы РФ,
доктор биологических наук, профессор
Васильева Людмила Сергеевна

Иркутск – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ И КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ (обзор литературы)	15
1.1. Эпидемиология гипертрофических и келоидных рубцов.....	15
1.2. Характеристика гипертрофических рубцов.....	16
1.2.1. Клинические и морфофункциональные свойства гипертрофических рубцов.....	16
1.2.2. Этиологические и патогенетические факторы формирования гипертрофических рубцов.....	18
1.3. Современное состояние проблемы келоидных рубцов	28
1.3.1. Клиническая и морфологическая характеристика келоидных рубцов.....	28
1.3.2. Современные представления об этиологии и патогенезе келоидных рубцов.....	32
1.4. Принципы диагностики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Дизайн исследования.....	44
2.2. Характеристика групп по данным первичного обследования	45
2.3. Методы исследования.....	49
2.3.1. Клиническая оценка рубцов.....	49
2.3.2. Морфологические методы диагностики.....	50
2.3.3. Лабораторные методы исследования состава крови.....	50
2.4. Лазерное лечение рубцов.....	52
2.5. Статистическая обработка результатов.....	53
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ	

ОБСУЖДЕНИЕ.....	55
3.1. Выявление зависимости между типом рубцовой деформации кожи и состоянием лейкоцитарного звена крови, гормонального, цитокинового, липидного профилей.....	55
3.1.1. Клиническая и морфологическая характеристика гипертрофических и келоидных рубцов.....	55
3.1.2. Характеристика исходного состояния лейкоцитарного звена крови и гормонального, цитокинового, липидного профилей у пациенток с гипертрофическими и келоидными рубцами	58
3.1.3. Дискриминантный анализ групповых отличий по показателям крови и регрессионный анализ их взаимосвязей у пациентов исследуемых групп.....	66
3.2. Исследование зависимости между состоянием лейкоцитарного, гормонального, цитокинового, липидного статуса и результатом лечения гипертрофических рубцов	82
3.2.1. Клиническая характеристика гипертрофических рубцов после лазерного лечения.....	82
3.2.2. Ретроспективный анализ исследуемых показателей крови при разном результате лечения гипертрофических рубцов	83
3.2.3. Дискриминантный анализ групповых различий по исследуемым показателям крови при разном результате лечения гипертрофических рубцов	90
3.2.4. Дискриминантный и регрессионный анализ исследуемых показателей крови у подгрупп пациенток с гипертрофическими рубцами	92
3.2.5. Интегративная оценка роли композиционных изменений исследуемых показателей крови при гипертрофических рубцах.....	105
3.3. Исследование ассоциации измененных показателей крови с результатом лечения келоидных рубцов.....	117

3.3.1. Клиническая характеристика келоидных рубцов после лазерного лечения.....	117
3.3.2. Ретроспективный анализ исследуемых показателей крови при разном результате лечения келоидных рубцов.....	119
3.3.3. Парный дискриминантный анализ по исследуемым показателям крови при разном результате лечения келоидных рубцов.....	125
3.3.4. Дискриминантный и регрессионный анализ исследуемых показателей крови у подгрупп пациенток с келоидными рубцами.....	126
3.3.5. Интегративная оценка роли выявленных изменений исследуемых показателей крови при келоидных рубцах	141
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	149
ВЫВОДЫ.....	161
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	163
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	165

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофические и келоидные рубцы существенно снижают качество жизни, влияют на физическое состояние и психологическое здоровье пациентов [113], вызывая не только косметические, но и функциональные проблемы (контрактуры, зуд, боль и т.п.). Образование этих рубцов связано с аномальным заживлением ран вследствие фибропролиферативных нарушений, возникающих при патологическом изменении механизмов регуляции репаративных процессов. Клинические и морфологические признаки гипертрофических и келоидных рубцов нередко проявляют сходство, что ведет к диагностическим ошибкам и к выбору неадекватных способов лечения [28]. Кроме того, даже правильно выставленный диагноз не гарантирует одинаковую эффективность выбранного способа лечения, так как невозможно однозначно прогнозировать его результат. В связи с этим, актуальность проблемы дифференциальной диагностики и прогнозирования конечного результата лечения патологических рубцов остается высокой и диктует необходимость продолжать поиск новых подходов к решению этой проблемы. Первостепенным вопросом для решения этой проблемы становится выяснение причин разной эффективности лечения гипертрофических и келоидных рубцов. Ответ на этот вопрос может дать всестороннее знание этиологии и патогенеза патологического рубцевания.

На сегодняшний день доказано, что динамика воспалительного процесса определяется ауторегуляцией реакций соединительной ткани в виде цепной реакции или «программы», которая подвержена нейроэндокринным влияниям, а также зависит от действия механических сил (анатомическая напряженность, растяжение рубца при движениях) и глубины повреждения [4, 182]. При определенных условиях это может приводить к патологической трансформации рубцовой ткани. Раскрыты многие молекулярные механизмы нейроэндокринной и автономной регуляции рубцевания, в которых важная роль принадлежит механотрансдукции [93] и дисбалансу в экспрессии матричных

металлопротеаз [226, 266], цитокинов IFN- γ [241], IL-1 [266], IL-6, IL-10, TNF- α [226, 266], факторов роста TGF- β , IGF [131, 266] и других медиаторов в рубцовой ткани.

По мнению ряда авторов [23, 133], для более глубокого понимания этиологии и патогенеза патологических рубцов ценную информацию может дать оценка той среды, в которой существует рана на коже – провоспалительной или противовоспалительной. Эта среда у каждого пациента имеет индивидуальные особенности, которые характеризуются соотношением цитокинов, гормонов и других биологически активных веществ, циркулирующих в крови и осуществляющих регуляцию метаболизма, сосудистых и клеточных реакций на повреждение, фиброзирование раны и ремоделирования рубца.

Описаны различные состояния и расстройства эндокринной системы (стресс, подростковый период, прием анаболических гормонов спортсменами, беременность, гипертиреоз, нарушение ренин-ангиотензиновой системы при гипертонической болезни и другие), сопровождающие формирование гипертрофических и келоидных рубцов [47, 104, 107, 129, 134, 194, 199]. По общему признанию, наиболее сильное влияние на процесс рубцевания оказывают кортикостероиды (подавление фиброгенеза и пролиферации фибробластов). Снижение уровня кортизола в крови при келоидных рубцах отметила еще в 1970 году М.Н. Павлова [18]. Роль системных уровней половых гормонов в патологическом рубцевании обсуждается, преимущественно, в отношении келоидов, хотя есть данные об уменьшении на 40% гипертрофии послеоперационных рубцов при применении тамоксифена, блокирующего рецепторы к эстрогенам [185]. Сейчас все большее внимание привлекает роль цитокинов в процессе рубцевания, появляются сведения об их сывороточном уровне при гипертрофических и келоидных рубцах, в частности, об аномально высоком уровне фактора роста эндотелия сосудов [251] и сниженном уровне эндостатина – ингибитора ангиогенеза [148]. Такое соотношение в плазме крови про- и антиангиогенных факторов согласуется с избыточным и

патогенным ангиогенезом в келоидной ткани. Недавно F.M. Khattab, M.A. Samir показали, что тяжесть келоида обратно коррелирует с сывороточным уровнем IL-37, который оказывает иммуносупрессивное действие [142].

Таким образом, доказательства влияния системных факторов на патологическое рубцевание кожи пока немногочисленны. Тем не менее, представленные в литературе данные демонстрируют интерес исследователей к изменениям в концентрациях системных факторов при келоидах и гипертрофических рубцах кожи. Развитие этого направления исследований может дать новую информацию по ряду вопросов этиологии и патогенеза патологических рубцов и объяснить причины различной эффективности их лечения. Кроме того, такие исследования открывают возможность для выявления прогностических биомаркеров при выборе лечения патологических рубцов, а также для разработки профилактических мер и способов повышения эффективности лечения.

В связи с этим, ценную информацию может дать ретроспективное исследование показателей крови, эндокринного, липидного, цитокинового статуса у лиц с гипертрофическими и келоидными рубцами. Результаты такого исследования могут прояснить характер взаимосвязи между соотношением системных факторов и патологическим рубцеванием, выявить особенности этих взаимосвязей при гипертрофических и келоидных рубцах и получить новую информацию, объясняющую разную эффективность лазерного лечения этих рубцов.

Степень разработанности темы исследования

Теоретико-методологическую базу для проведенного исследования составили основные положения учения о воспалении и процессов патологического рубцевания, труды В.В. Серова (1981-1995), А.Б. Шехтера (1981-2008), В.В. Шафранова и соавт. (2009-2010), Z. Zhu et al (2013), M. Hellstrom et al (2014), P.H Wang et al (2020) и других отечественных и зарубежных исследователей о механизмах ауторегуляции воспаления и их

нарушениях, ведущих к фибропролиферативным расстройствам и формированию гипертрофических и келоидных рубцов [21, 28, 31, 253, 266]. За последнее десятилетие представления о факторах, влияющих на механизмы процесса рубцевания, существенно углубились. Вскрыты многие молекулярные механизмы формирования гипертрофических рубцов [266]. Получены свидетельства, указывающие на ведущую роль в формировании келоида фибробластов с фенотипом, измененным вследствие локальной дисплазии соединительной ткани [28, 31, 83, 226]. Изучается роль микроокружения и механотрансдукции в механизмах развития фибропролиферативных расстройств [93]. Активно исследуется участие иммунной системы в нарушениях реакции соединительной ткани на повреждение, уже достаточно подробно изучена роль фактора некроза опухоли (TNF- α [265]), интерлейкинов (IL-6 [210]; IL-10 [203]), факторов роста (TGF- β_1 [132, 162], IGF [131]). Не ослабевают внимание исследователей к изменениям гормональных влияний на процесс фиброобразования [80, 104, 134, 194]. Интеграция этих данных неизбежно приводит к выводу о связи между формированием патологических рубцов и индивидуальными особенностями ответной реакции на повреждение, величина которой обусловлена исходным состоянием реактивности организма и его исполнительных систем [4]. Соответственно, реактивность организма при формировании гипертрофических и келоидных рубцов может иметь различные характеристики, которые объясняют ее различные механизмы и могут прояснить ряд механизмов патогенеза этих типов патологических рубцов.

Цель исследования

Выявление патогенетически значимых изменений в составе крови, которые ассоциированы с гипертрофическими или келоидными рубцами, а также с положительным или отрицательным результатом лазерного лечения этих рубцов.

Для реализации поставленной цели решались следующие задачи:

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 ($TGF-\beta_1$) и сниженным уровнем провоспалительных факторов – фактора некроза опухоли ($TNF-\alpha$) и половых стероидов, а келоидные рубцы – с высокими уровнями соматотропного гормона (СТГ) и $TNF-\alpha$, 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, сниженных уровней 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).

Методология и методы исследования

Исследование ретроспективное, контролируемое, выполнено в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Объект исследования – клинические характеристики гипертрофических и келоидных рубцов и клинико-лабораторные показатели крови (липидограмма, концентрация гормонов, цитокинов, количество лейкоцитов) у женщин при положительном и отрицательном результате лазерного лечения этих рубцов. Предмет исследования – композиционные особенности концентраций в крови системных факторов у женщин с гипертрофическими и келоидными рубцами и их взаимосвязь с положительным и отрицательным результатом лазерного лечения рубцов. В исследовании участвовали 90 женщин в возрасте от 18 до 37 лет с установленным диагнозом гипертрофический рубец, келоидный рубец, нормотрофический рубец. Пациенты находились на амбулаторном лечении в ООО «Байкальский центр многопрофильной медицины». Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждено их письменным согласием.

Теоретико-методологическую базу исследования составили учение о воспалении и система теоретических концепций о механизмах возникновения фибропролиферативных расстройств. Рабочая гипотеза исследования базируется на современных представлениях о патогенезе гипертрофических и келоидных рубцов и предполагает выявление определенных изменений в лейкоцитарном составе крови, в липидном, гормональном, иммунном профилях, которые отражают особенности реактивности организма у лиц с гипертрофическими и келоидными рубцами и имеют патогенетическое значение для формирования этих рубцов. В исследовании использованы современные методы клинической и морфологической диагностики типа рубцов, цитологические и биохимические методы для определения в крови концентрации лейкоцитов (гематологический автоматический анализатор Mindray BC-5150, Китай), показателей липидного профиля (методы сухой химии), гормонального и цитокинового профилей (методы твердофазного

иммуноферментного анализа), способ лазерного лечения гипертрофических и келоидных рубцов (Патент РФ №2488415).

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 24.01.20). Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала и использованием современных методов исследования (морфологических, клинических, лабораторных), адекватных поставленным задачам. Статистическая обработка результатов исследования проведена в соответствии с принципами доказательной медицины.

Результаты диссертационного исследования 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), Международном научном форуме «Наука и инновации – современные концепции» (Москва, 2023), Межвузовском международном конгрессе «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), заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России «Общая патология, морфология, физиология, фармакология» (протокол № 1 от 19.06.2023).

Внедрение результатов работы в практику

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 1, индексируемая 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ И КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология гипертрофических и келоидных рубцов

Около 100 млн человек в индустриально развитых странах ежегодно получают травмы, заживающие грубыми рубцами, в том числе 55 млн. – после оперативного лечения [234]. Чрезмерное рубцевание, в первую очередь, гипертрофические и келоидные рубцы, вызывает зуд, боль и контрактуры, что существенно влияет на качество жизни пациента, приводя к физическому, и психологическому дискомфорту [113].

Гипертрофические рубцы встречаются чаще (32 - 72%) [164], не зависимо от пола [110], но преимущественно у молодых пациентов, причем у детей они формируются длительно, а у пожилых, наоборот, более быстрыми темпами [64]. В большинстве случаев локализация этих рубцов – плечи, передняя часть шеи, рукоятка грудины, колени и лодыжки, характеризующиеся высокой анатомической напряженностью [113], которая создает неблагоприятные условия для заживления раны (растяжение рубца при движениях) и/или усиленную (гиперэргическую) реакцию соединительной ткани на травму [4]. Другими причинами их образования могут быть слишком сильное натяжение швов при закрытии операционной раны и/или присоединившаяся инфекция [121].

Келоидные рубцы выявляются в возрасте от 11 до 30 лет, с частотой 6–16%, независимо от пола [79]. Многие исследователи указывают на взаимосвязь распространенности келоидных рубцов с некоторыми фенотипическими и этническими особенностями. В частности, Т. Nakamura [189] предположил, что у смуглых людей и у представителей рас с темным цветом кожи меланоциты проявляют большую реакцию на меланотропин, что ведет к более частому образованию келоидов. Это подтверждается данными А.Е. Brissett [66] о

высокой частоте заболеваемости у представителей чернокожего и испаноязычного населения, которая достигает 16–20%. На этом основании выдвинуто предположение о том, что повышенный риск келоидных образований в определенных этнических группах может быть связан с генетическим компонентом болезни. В последнее десятилетие документально зафиксированы семейные случаи, свидетельствующие об аутосомно-доминантном типе наследования с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессией [79, 113]. А недавние исследования D.R. Velez Edwards с соавт. указывают на одинаковые генетические изменения в хромосоме 15q21.2-22.3, приводящие к развитию келоидных рубцов у представителей Афро-Американского, японского и китайского населения [244].

Таким образом, эпидемиологические данные дают основание считать значимыми условиями формирования гипертрофических рубцов анатомическую напряженность в участке рубцевания, а также возрастные и половые особенности организма, тогда как основной причиной возникновения келоидных рубцов могут быть генетические изменения.

1.2. Характеристика гипертрофических рубцов

1.2.1. Клинические и морфофункциональные свойства гипертрофических рубцов

Гипертрофические рубцы представляют собой плотные выступающие над уровнем окружающей кожи опухолевидные образования с умеренно или слабо бугристой блестящей поверхностью, иногда покрытые шелушащимся эпидермисом без придатков. Они никогда не распространяются за пределы повреждения и, как правило, не имеют склонности к рецидивам после лечения [4]. Гипертрофические рубцы начинают свой рост сразу после затянувшегося периода заживления, проходят фазу ускоренного роста, которая может продолжаться до 6 месяцев, а затем склонны к регрессу в период от 12 до 18

месяцев. Они возвышаются над поверхностью кожи лишь на 2–3 мм, не увеличиваются по площади и бледнеют в те же сроки, как и нормальные рубцы.

Морфофункциональная характеристика гипертрофических рубцов описана многими авторами. По общему мнению, гипертрофическая рубцовая ткань характеризуется незрелостью, пролиферативной активностью фибробластов, преобладанием гиперпластических процессов над инволютивными, продукции коллагена над его катаболизмом. В.В. Шафранов [28] указывает на утолщение эпидермального пласта за счет гипертрофии клеток всех слоев эпидермиса, который образует глубокие выросты в дерму, что соответствует акантозу. При этом отмечается гиперкератоз и десквамация чешуек рогового слоя. Рубцовая ткань, замещающая дерму, однородна, соответствует зрелой соединительной ткани с коллагеновыми и эластическими волокнами. Клеточные элементы представлены фибробластами различной степени зрелости, преобладают пролиферирующие или функционально активные формы, богатые РНК и ДНК. Значительная часть фибробластов трансформируется миофибробласты. Ряд авторов [115, 191] указывает на присутствие в гипертрофических рубцах фибробластов с измененным фенотипом. В отличие от фибробластов нормальной рубцовой ткани, они более стойкие к апоптозу, показывают высокую экспрессию TGF- β_1 и содержат меньше мРНК коллагеназы. А.Б. Шехтер, А.Е. Гуллер [31] подчеркивают, что в гипертрофических рубцах присутствуют клетки воспалительного инфильтрата – лимфоциты и макрофаги, продуцирующие факторы активации фибробластов, а также многочисленные тучные клетки. Они располагаются преимущественно вокруг сосудов, которыми богата гипертрофическая рубцовая ткань, причем отмечаются признаки продуктивного васкулита.

Гипертрофическая рубцовая ткань не является стабильной тканью и имеет тенденцию инволюционировать со временем в нормотрофическую рубцовую ткань, если прекращают действовать факторы, поддерживающие гиперплазию фибробластов.

А.Б. Шехтером и соавторами [31] были дифференцированы две структурных разновидности гипертрофического рубца – типичная и узловая.

Типичная разновидность гипертрофического рубца по архитектонике близка к нормотрофической рубцовой ткани, пучки коллагеновых волокон ориентированы преимущественно параллельно поверхности эпидермиса. Отличительными чертами этой разновидности гипертрофического рубца является большое число фибробластов и их высокая активность, а также присутствие множества тонких, беспорядочно ориентированных коллагеновых волокон наряду с очень толстыми коллагеновыми пучками.

Узловая разновидность гипертрофического рубца отличается от типичного наличия специфических узловых структур дермального происхождения, «замурованных» в толщу типичной разновидности гипертрофического рубца. При нормальном течении процесса созревания рубца узловая разновидность гипертрофического рубца постепенно превращается в типичную за счет фиброзного замещения узлов. Эта ткань является временной, переходной формой существования рубцовых тканей. По мнению авторов, нельзя исключить возможность эволюции узловой разновидности гипертрофического рубца в келоидную рубцовую ткань.

Таким образом, имеющиеся данные о клинических и морфологических признаках гипертрофических рубцов позволяют их диагностировать, контролировать лечение и оценивать его результат.

1.2.2. Этиологические и патогенетические факторы формирования гипертрофических рубцов

На сегодняшний день доказано, что динамика раневого воспалительного процесса определяется механизмами ауторегуляции, которые могут изменяться по интенсивности под действием нейроэндокринных, иммунных влияний, механических сил (анатомическая напряженность, растяжение рубца при движениях) и глубины повреждения [4, 266]. Раскрыты многие молекулярные

механизмы регуляции процесса рубцевания, которые часто опосредуются цитокинами, факторами роста и др. Интеграция всех этих механизмов формирует реактивность организма, как на индивидуальном, так и на групповом уровне. Из этого следует, что при изменении механизмов реактивности могут создаваться неблагоприятные условия заживления раны, влияющие на реализацию ауторегуляторных механизмов воспаления, что, в конечном итоге, может привести к гиперэргической реакции соединительной ткани на травму с исходом в гипертрофический рубец. В литературе имеется множество подтверждений этому.

Ауторегуляторные механизмы воспалительного процесса представляют собой сложную сеть межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, имеющих фазный характер, при этом каждая фаза причинно-следственной цепи подготавливает и запускает следующую, определяя ее интенсивность и распространенность.

Подготовка репаративной фазы воспаления начинается на ранних этапах – в фазу сосудистых реакций. При этом на первый план выходит продукция тромбоцитами факторов, усиливающих пролиферацию и хемотаксис фибробластов к очагу повреждения: тромбоцитарный фактор роста фибробластов (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β), фактор роста эпидермиса и фибробластов (EGF), пептид, активирующий соединительную ткань (STAR-3). Почти сразу к регуляции подключаются нейтрофилы, выделяющие пептид, активирующий рост фибробластов (STAR-PMN), лейкотриен B₄, усиливающий их миграцию, фактор ингибиции миграции, коллагеназу, эластазу, нейтральные протеиназы, катепсины, кислые гидролазы [21]. Коллаген и его пептиды, в свою очередь, влияют на хемотаксис макрофагов и фибробластов [20].

Позже на первую позицию выходит макрофаг, играющий ключевую роль в сопряжении экссудативной и пролиферативной фаз воспаления. Фагоцитируя продукты распада коллагена, макрофаги активируются и секретируют факторы роста фибробластов и индукторы синтеза коллагена [20]. Подтипы макрофагов

CD206⁺/CD301_b⁺ индуцируют переход фибробластов в миофибробласты, увеличивая синтез коллагена и α -миофиламентов в ране [227]. В этот же период, параллельно с макрофагами, выделяют свои цитокины лимфоциты. По мере убывания макрофагального инфильтрата ростковые факторы истощаются, фибробласты прекращают делиться и переходят к синтезу гликозаминогликанов и коллагена [24].

Следующий этап ауторегуляции роста соединительной ткани заключается в том, что в фазе рубцевания избыточные коллагеновые волокна тесно взаимодействуют с цитолеммой фибробластов, ингибируя синтез и секрецию коллагена, что приводит к фиброклазии и разрушению части фибробластов (феномен «контактного ингибирования»), а затем к ремоделированию рубцовой ткани [20]. Помимо фибробластов, в обратном развитии фиброза (коллагенолизе) принимают участие эозинофилы, продуцирующие коллагеназу, а также лимфоциты и лаброциты, вырабатывающие факторы стимуляции коллагенолиза [21]. Большую роль на этом этапе играют макрофаги, которые не только секретируют коллагеназу, но и выделяют факторы, стимулирующие ее продукцию в фибробластах и усиливающие фагоцитоз фибрилл фиброкластами [227].

В последнее время появляется все больше подтверждений важнейшей роли внеклеточного матрикса в ауторегуляции функций соединительной ткани. По современным представлениям, внеклеточный матрикс является динамичным и многофункциональным компонентом и играет ключевую роль в клеточной адгезии, миграции, дифференциации, пролиферации, апоптозе и механотрансдукции [41, 93]. Механотрансдукцией назван феномен преобразования клетками, в том числе фибробластами, механических раздражений в биохимические или транскрипционные реакции в результате действия статического и динамического напряжения [93]. Описаны структурные белки, которые связывают регуляторные белки внеклеточного матрикса с ядерным хроматином [117], обеспечивая изменение функции клеток при воздействии физических сигналов от внеклеточного матрикса [90].

Появляется все больше доказательств регуляции воспаления и фиброза механическими воздействиями [37]. Становятся более понятными причины, по которым натяжение краев раны является одним из основных факторов риска при развитии гипертрофического рубца.

Помимо прямой регуляции поведения клеток через эту систему, механические силы могут косвенно влиять на функции соединительной ткани через конформационные изменения во внеклеточном матриксе, модифицирующие морфологию внешних доменов и мест связывания клеток [55], пространственно-временные перемещения, освобождение связанных с матриксом эффекторных молекул и факторов роста, таких как TGF- β_1 [256]. Признано, что TGF- β_1 играет важную роль в качестве посредника в самых различных расстройствах, включая фиброзные, легочный фиброз [67], склеродермию и гипертрофические рубцы [114]. Как стало известно, TGF- β существует в трех различных изоформах: TGF- β_1 и TGF- β_2 секретируются тромбоцитами, моноцитами-макрофагами и фибробластами, а TGF- β_3 производится кератиноцитами [63]. Молекула TGF- β связывается с пропептидом LAP (latency associated peptide) и хранится во внеклеточном матриксе. При отщеплении пропептида LAP с участием таких факторов, как протеазы, интегрины, активные формы кислорода, изменения pH, происходит освобождение TGF- β , взаимодействие с рецепторами клетки, активирование SMAD-белков (SMA and MAD related proteins) и их проникновение внутрь ядра, где они выполняют функцию факторов транскрипции [120]. Каждая изоформа TGF- β имеет уникальную функцию в процессе заживления ран. В своих исследованиях M. Shah [222] и R. Wang [249] показали, что образование гипертрофических рубцов индуцируют две изоформы TGF- β_1 и TGF- β_2 . По данным ряда авторов [144, 261] в гипертрофических рубцах выявлены аномалии в сигнальной системе TGF- β : недостаток TGF- β -рецепторов II типа и изменение в ядре соотношения SMAD-белков.

Повышенный уровень TGF- β_1 приводит к усилению выработки фибробластами коллагена типа I и III и снижает экспрессию матричных

металлопротеаз (ММП) в фибробластах за счет стимуляции синтеза тканевых ингибиторов металлопротеаз (ТИМП) [266]. Кроме того, избыток TGF- β_1 вызывает активную трансформацию фибробластов в миофибробласты [128, 152], которые после закрытия раны могут сохраняться и способствовать формированию гипертрофического рубца [87], поддерживая механотрансдукцию путем высвобождения (в результате механической стимуляции) TGF- β_1 из LAP, прикрепленного к α_5 - и β_3 -интегринам клеточной мембраны фибробластов и миофибробластов [223]. Такие изменения приводят к нарушению реорганизации коллагена во внеклеточном матриксе и способствуют накоплению незрелых его форм.

Выявлен ряд факторов, способствующих увеличению уровня TGF- β_1 , в их числе: 1) механотрансдукция – в результате напряжения краев раны [93], 2) синтез TGF- β_1 измененными кератиноцитами в ранах с обильными грануляциями [74], 3) IGF-1, который активирует латентную форму TGF- β_1 с помощью манноза-6-фосфат / IGF-рецептор-II [262], 4) интегрины, освобождающие TGF- β_1 [256] и активирующие его сигнальный каскад [146].

Кроме TGF- β_1 и интегринов, наиболее важными медиаторами механотрансдукции, стимулирующими фиброз и образование миофибробластов, являются рецепторы факторов роста, G-белковые рецепторы (GPCR), ионные каналы (например, Ca^{2+}), напряжение цитоскелета. Далее механическая сила через клеточную мембрану, активирует множество взаимосвязанных сигнальных путей, включая Ca -зависимые, пути оксида азота, митоген-ассоциированной протеинкиназы (МАРК), GTPase и фосфоинозитид-3-киназы [257].

На перечисленные механизмы автономной регуляции воспаления влияют гормоны и цитокины. Эндокринная регуляция функций соединительной ткани давно привлекала внимание исследователей. Еще в середине XX века были выявлены основные гормональные эффекты: провоспалительное действие эстрогенов, тироксина и минералкортикоидов, анаболическое действие андрогенов и соматотропного гормона, противовоспалительное действие

глюкокортикоидов и пр. Эти выводы подтверждаются и находят объяснение в современных исследованиях. Отмечено, что гипертрофические рубцы развиваются преимущественно у людей молодого и зрелого возраста. N. Kanda, S. Watanabe [139] показали, что андрогены продлевают воспаление, уменьшают отложение внеклеточного матрикса в ранах и снижают скорость заживления ран. Аналогичные эффекты отмечены при снижении уровня эстрогенов: у женщин в постменопаузе заживление ран замедляется, а на фоне заместительной гормональной терапии раны заживают быстрее. Выявлено замедление заживления раны при введении антагонистов эстрогенов [49]. На поверхности фибробластов найдены рецепторы эстрогенов, что указывает на возможность прямой регуляции функции этих клеток эстрогенами [117]. Раскрыт ряд тонких механизмов регуляторного действия эстрогенов. Показано, что они регулируют выработку изоформ TGF- β и образование их рецепторов [97]. G.S. Ashcroft и соавт. [49] доказали, что эстрадиол ускоряет заживление ран именно с помощью повышения продукции фибробластами TGF- β_1 . Кроме того, установлено, что существует перекрестное взаимодействие между эстрогенами и широко представленными во многих тканях факторами роста – инсулиноподобным фактором роста-1 (IGF-1) и TGF- α [101]. Установлено [139], что эстрогены ускоряют заживление кожных ран, стимулируя производство нескольких факторов роста: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор в кератиноцитах, фактор роста нервов в макрофагах, FGF и TGF- β_1 в фибробластах, что приводит к усилению раневой повторной иннервации, эпителизации и формирования грануляционной ткани. Кроме того, эстрогены увеличивают продукцию макрофагами эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), оказывая эффект, который противодействует андрогенам, а совместное действие эстрогенов с прогестероном подавляет растворение коллагена за счет снижения активности матричных металлопротеиназ в фибробластах [23, 139].

В «активированных» фибробластах, по данным L. Detti et al. [88], увеличивается экспрессия рецепторов пролактина, что косвенно указывает на

участие пролактина в образовании спаек. Известно, что пролактин опосредует воспалительную реакцию, а также ингибирует иммунологические реакции [9]. При местном применении пролактина значительно изменяются структурные проявления стадий заживления и их продолжительность, повышаются биомеханические характеристики кожного рубца.

Данные литературы о действии тиреоидных гормонов (ТГ) на процессы фиброобразования противоречивы. С одной стороны, хорошо известно, что при раннем гипотиреозе тормозится аксиальный рост тела, в соединительной ткани накапливаются протеогликаны, задерживается их катаболизм, развиваются гиперaminaцидемия и слизистые отеки [13]. Р. Oscaranza и J.J. Lammoglia [196] показали, что применение T_4 в сочетании с гормоном роста увеличивает скорость роста у некоторых детей с идиопатической низкорослостью. ТГ способствуют синтезу в костях коллагена I типа и остеокальцина [175]. С другой стороны, встречаются данные о том, что ТГ угнетают пролиферацию фибробластов [12], а ТТГ имеет рецепторы в костной ткани и тормозит пролиферацию остеокластов и остеобластов [3]. Показано, что ТГ тормозят синтез фибробластами кожи гликозаминогликанов и коллагена, который активируется в отсутствие ТГ [22, 229]. Аналогичные данные получены и другими авторами, которые показали, что T_3 ингибирует в культуре фибробластов кожи синтез гликозаминогликанов и фибронектина, а также усиливает деградацию ЛПНП [180].

Глюкокортикоидные гормоны уже полвека применяются в качестве эффективного противовоспалительного средства, которое подавляет проявления острого воспаления, ускоряет дифференцировку, старение и атрофию всех клеток очага воспаления. В. П. Комиссаренко с соавт. [11] показали, что в соединительной ткани накапливают и метаболизируют глюкокортикоиды преимущественно фибробласты, в которых эти гормоны модулируют синтез различных типов коллагена: подавляют способность фибробластов синтезировать гликозаминогликаны и коллаген I и II типа, но избирательно влияют на синтез коллагена III типа. По данным современных

авторов, снижение синтеза коллагена глюкокортикоидами осуществляется за счет подавления продукции TGF- β_1 , VEGF, IGF-1 [237, 254].

В литературе подчеркивается важность для нормального гомеостаза кожи гормона роста (СТГ) и его посредника инсулиноподобный фактор роста -1 (IGF-1), который производится печенью. Сейчас выяснено, что уровень IGF-1 в крови зависит от действия на печень не только СТГ, но и инсулина, андрогенов, эстрогенов, а также от снижающих его секрецию глюкокортикоидов. Это является одной из причин синергизма инсулина, соматотропина, половых и тиреоидных гормонов в отношении процессов роста и развития тканей и организма, и одной из причин тормозящего действия глюкокортикоидов на процессы линейного роста, полового созревания и пр. [1, 214]. Доказано, что уже в первые часы и/или дни после ранения в раневой жидкости или ткани наблюдается максимальное значение IGF-лиганда, что коррелирует с клеточной пролиферацией и миграцией [112,126]. Выделение IGF в раневую жидкость может происходить из мигрирующих кератиноцитов, эпителиальных клеток соседних волосяных фолликулов, фибробластов грануляционной ткани, клеток очага воспаления и сыворотки [68, 94].

От уровня IGF-1 в крови зависит секреция соматолиберина и гормона роста: при низком уровне IGF-1 она возрастает, при высоком — снижается. Кроме того, секреция СТГ может регулироваться половыми стероидами – как непосредственно, так и опосредованно, через IGF-1 модуляцию: тестостерон стимулирует секрецию СТГ после ароматизации в эстрогены, эстрогены стимулируют секрецию СТГ независимо, за счет снижения ингибирования IGF-1. Кроме того, половые стероиды модифицируют метаболические эффекты СТГ [140]. Тестостерон усиливает СТГ-стимуляцию IGF-I, задержку натрия, анаболизм белка, оказывая подобные, но независимые собственные эффекты. Эстрогены ослабляют действие СТГ путем ингибирования СТГ-регулируемой эндокринной функции печени [92].

Нарушения СТГ и IGF сигнальных путей участвуют в патогенезе эпидермальной гиперплазии и замедления заживления ран. СТГ-активность

проявляется в дерме влиянием на синтез коллагена. В отличие от этого, действие IGF проявляется и в дерме, и в эпидермисе увеличением пролиферации клеток, выживаемости и миграции. При этом важную и сложную роль в модуляции IGF эффектов играют локально размещенные в тканях IGF-связывающие белки [94]. В гипертрофических рубцах глубокие фибробласты выделяют более высокие уровни IGF-связывающие белки, что коррелирует с увеличением их пролиферации и миграции, тогда как нормальные фибробласты (не глубоко лежащие) регулируются TGF- β_1 . [77,126]

Таким образом, не вызывает сомнения, что гормоны, действуя как непосредственно на клетки, так и через системные и тканевые сигнальные пути, оказывают прямое и непрямое влияние на параметры репаративного процесса.

Существенные коррективы в представления о механизмах процесса рубцевания вносит стремительное развитие иммунологии. Сейчас стало очевидным, что образование гипертрофического рубца включает сложное взаимодействие между воспалительной и иммунной реакциями. В частности, показано, что γ - и α -интерфероны тормозят хемотаксис, пролиферацию и синтез коллагена [20]. Антигенпредставляющие клетки активируются продуктами распада и секретируют несколько факторов: 1) индукторы пролиферации фибробластов (фактор некроза опухоли TNF- α , тромбоцитарные факторы роста PDGF, TGF- β_1 и др.); 2) индукторы хемотаксиса фибробластов (фибронектин, TGF- β_1 , TNF- α); 3) индукторы синтеза коллагена (IL-1, TNF- α , TGF- β_1); 4) ингибиторы биосинтеза коллагена; 5) индукторы продукции коллагеназы (IL-1, TNF- α). Лимфоциты продуцируют T-клеточный фактор FAF, активирующий пролиферацию фибробластов и продукцию коллагеназы, лимфоцитарный хемотаксический фактор для фибробластов, коллаген-продуцирующий фактор, B-клеточный ингибитор продукции коллагена, фибробласт-ингибирующий фактор, тормозящий хемотаксис, ингибиторный фактор роста [21]. Это свидетельствует о регуляторной роли иммунокомпетентных клеток в процессах роста соединительной ткани.

Установлено преобладание в гистологической картине гипертрофического рубца CD₄-лимфоцитов (Th) над CD₈ (Т-киллерами). По мнению ряда авторов, это указывает на зависимость интенсивности фиброобразования не только от тяжести воспаления, но и от типа иммунного ответа [259]. В экспериментальных моделях гипертрофических рубцов показано, что два подтипа CD₄-лимфоцитов – Th₁ и Th₂ имеют различные цитокиновые профили [184]. Th₁-клетки экспрессируют IL-2, IFN- γ и IL-12, а Th₂-клетки экспрессируют IL-4, IL-5 и IL-10. Цитокины Th₁ способствуют повышению активности коллагеназы и матрицы ремоделирования, что указывает на их антифибротический эффект, и наоборот, цитокины Th₂ оказывают профибротическое действие [91]. Это подтверждено другими авторами. S.T. O'Sullivan et al [198] и E.E. Tredget [242] констатировали в крови повышение уровня Th₂, IL-4 и IL-10, и снижение Th₁, IFN- γ и IL-12 у пациентов с послеожоговыми гипертрофическими рубцами.

В другом исследовании в периферической крови и в гипертрофических рубцах ожоговых больных выявлено увеличение числа CD₄-лимфоцитов, продуцирующих TGF- β_1 [247]. В связи с этим высказано предположение, что эти CD₄⁺ / TGF- β_1 Т-клетки идентичны Th₃, производят цитокины TGF- β_1 , IL-4 и IL-10, ингибирующие экспрессию цитокинов Th₁ и, в конечном итоге, способствуют образованию гипертрофического рубца. Таким образом, поляризованный Th₂ системный иммунный ответ приводит к развитию Th₃ клеток [266] и формированию гипертрофических рубцов.

Приведенные данные позволяют однозначно утверждать, что изменение иммунного статуса может влиять на активность соединительнотканых клеток и состав экстрацеллюлярного матрикса, изменяя процесс рубцевания ран.

Скорость заживления раны и качество рубца зависят от глубины повреждения [182], так как в раневой процесс вовлекаются разные виды фибробластов [230]. Глубокие кожные фибробласты, по сравнению с поверхностными, производят больше коллагена [42], размножаются медленнее [100], имеют меньше коллагеназы, а также активно синтезируют

гладкомышечный α -актин, TGF- β_1 и фактор роста соединительной ткани [248]. Последние факты указывают на их сродство с фибробластами гипертрофических рубцов [266].

Совокупность представленных данных однозначно свидетельствует о влиянии механических факторов, гормонов и цитокинов на механизмы автономной регуляции функций соединительной ткани, изменяя состояние внеклеточного матрикса, функциональную активность клеток, концентрацию в ткани ростовых факторов, цитокинов и др. биологически активных веществ, что может приводить к нарушению процессов фиброобразования, ангиогенеза, реорганизации рубца и реэпителизации раны.

1.3. Современное состояние проблемы келоидных рубцов

1.3.1. Клиническая и морфологическая характеристика келоидных рубцов

Келоидные рубцы (от греч. kele — опухоль и eidos — вид) представляют собой опухолеподобное разрастание незрелой соединительной ткани за счет неконтролируемой пролиферативной активности фибробластов [28]. Келоидные рубцы могут возникать после любых повреждений целостности кожных покровов. К известным причинам относят хирургическое вмешательство, татуировки, укусы, вакцинацию, травмы, ожоги, пирсинг, а также спонтанное развитие без предшествующей травмы. Между заживлением раны и появлением келоидного рубца проходит определенный период покоя — от 3–4 недель до 2–3 месяцев, иногда до 1 года и больше. Келоидная рубцовая ткань немотивированно разрастается во всех направлениях, рубец расширяется за пределы периферических границ раны, особенно по линиям натяжения кожи, значительно возвышается над уровнем кожи, становится плотным на ощупь. Чаще такие рубцы развиваются на ушных раковинах, грудной клетке, спине и плечах [31]. Располагаясь на открытых участках лица, шеи, ушных раковин, конечностей, келоидные рубцы вызывают не только значительные

обезобразивающие косметические дефекты, но и формирование контрактур, деформаций суставов, неприятные субъективные ощущения (постоянный ноющий зуд, жжение, чувство напряжения ткани, покалывания), а иногда даже физическую боль. У келоидных рубцов изменена и чувствительность к раздражителям. Если при пальпации келоида отмечается резкая болезненность, то при уколе иглой, напротив, выявляется снижение болевой чувствительности [28].

Попытки классифицировать келоидные рубцы основывались на двух критериях: этиология рубцов и склонность к инвазивному росту [28]. Позже Blackburn et Cosmon в 1966 г. и М.Н. Павлова в 1970 г. показали патогистологические и электроно-микроскопические отличия келоидных и гипертрофических рубцов [18]. Были разработаны классификации, учитывающие клинические и морфологические критерии и отражающие стадийность развития келоида. Одной из них является классификация М.Н. Павловой, которую используют большинство отечественных исследователей [28]. Учитывая морфологические и клинические параметры, сроки существования рубца, М.Н. Павлова разделяет келоиды на «молодые» и «старые» [18].

«Молодые» келоиды, существующие менее 5 лет, представляют собой плотные неэластичные образования, шире своего основания, часто нависающие по краям над здоровой кожей. Поверхность их лишена кожного рисунка, иногда бугристая, широкое основание часто врастает в окружающую ткань в виде многочисленных «ножек», как клешни рака. Цвет варьирует от розового до багрово-красного, а в более поздний период имеет цианотичный оттенок с участками пигментации и единичными телеангиоэктазиями.

«Старые» келоидные рубцы, существующие более 5-ти лет, характеризуются дряблой, морщинистой или бахромчатой поверхностью с перемычками и небольшими карманами с цианотичным оттенком. Иногда в центральной части келоида наблюдается побледнение и атрофия рубцовой ткани, однако полного рассасывания рубцов может не наблюдаться. По

периферии рубца отмечаются признаки дальнейшего роста с вовлечением неизменной окружающей кожи.

В структуре келоидного рубца, по данным М.Н. Павловой и В.В. Шафранова (2003), определяются четыре зоны: эпидермис, субэпидермальная зона, зона роста и глубокая зона [18, 28]. Для обоих типов келоидных рубцов характерны глубокие трофические нарушения в эпидермисе, что проявляется акантозом и отсутствием эпидермальных производных. Эпидермис утолщен, с уплощенными гребнями, предположительно вторичными (из-за давления на эпидермис крупных коллагеновых пучков, занимающих дерму) [146]. В нем наблюдается повышенный иммунный клеточный инфильтрат [54], выделяющий медиаторы иммунных клеток [33].

Субэпидермальная зона (сосочковый слой дермы) находится в состоянии хронического воспаления и фиброза. Она представлена обычной рубцовой тканью с эластическими волокнами и увеличенным количеством фибробластов и капилляров, для которых характерны стаз и эритродиapedез, а также периваскулярная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация.

Зона роста представляет собой собственно келоидную ткань, которая в одних рубцах имеет однородную структуру, а в других оформлена в виде очагов роста, окруженных фиброзной тканью и представляющих собой юную соединительную ткань с фрагментом регрессирующего капилляра в центре. Кроме того, в зоне роста имеются так называемые узелковые массы или «узелки» [31] из многочисленных юных и гигантских фибробластов – это первичные структурные элементы келоида. В области «узелков» матрикс богат аморфным веществом и содержит сравнительно мало волокон с преобладанием коллагена III типа. Эластические волокна в зоне роста и очагах роста отсутствуют, что свидетельствует о незрелости соединительной ткани. Коллагеновые пучки между очагами роста организованы параллельно поверхности, но чаще расположены бессистемно [136]. Эти пучки возникают с большей частотой и увеличенной толщины вблизи папиллярного слоя дермы [70]. Кроме того, в келоидах изменяется отношение двух первичных коллагенов

типов I и III, участвующих в заживлении ран [34], в пользу повышения коллагена I типа при неизменном уровне коллагена III [201]. Из неколлагеновых белков в келоидах определяются микрофибриллярные белки [138], влияющие на миграцию клеток и адгезию через сигнальную систему TGF- β [172], но во всей келоидной ткани уменьшается содержание фибриллина-1 [44] и отсутствует эластин [143].

В глубокой зоне келоидного рубца находится фиброзная ткань, которая имеет все признаки, характерные для обычной рубцовой ткани, включая эластические волокна, которые, по предположению J. Chen et al [75], может быть остаточным продуктом первоначальной синтетической активности фибробластов (в ранний период развития келоида).

Следует подчеркнуть, что на всех этапах келоидогенеза отмечено отсутствие миофибробластов и очень высокое содержание клеток фибробластического дифферона (в 3–6 раз выше нормы), среди которых встречаются гигантские фибробласты – это патогномоничный признак келоидного рубца. Они сохраняют типичную ультраструктуру функционально активных клеток, но по объему в 3–4 раза превосходят обычные крупные фибробласты.

Важное значение в патогенезе келоидного рубца имеет и незначительное представительство макрофагов, которые являются незаменимыми регуляторами репаративного процесса. Ослабление макрофагальной реакции признается одной из ведущих причин дизрегенерации.

Отличительная особенность ткани келоидных рубцов – дефицит сосудов микроциркуляторного русла, а также немногочисленность тучных клеток, причем меньше всего их в зоне роста, что является одним из факторов поддержания гипоксии.

Морфологические характеристики «молодых» и «старых» келоидных рубцов имеют отчетливые отличия. В старых келоидных рубцах, в отличие от молодых, эпидермис имеет истонченные участки, в субэпидермальной зоне плотность фибробластов вдвое меньше, зона роста частично подвергается

редукции, в ней выявляются признаки фиброза (более плотная упаковка коллагеновых волокон) наряду с дистрофическими изменениями и сохранением очагов юной соединительной ткани. Кроме того, в «старых» келоидах наблюдается белковая дистрофия в виде мукоидного набухания и гиалиноза, повышена степень васкуляризации, в глубокой зоне появляются единичные пучки коллагеновых волокон в состоянии гиалиноза. Приведенные сведения говорят о том, что в старых келоидных рубцах обнаруживаются как признаки созревания, так и признаки сохранения активности келоидогенеза. Это свидетельствует о потенциальной способности старых рубцов к росту и объясняет случаи их перехода в активную фазу под действием провоцирующих факторов.

1.3.2. Современные представления об этиологии и патогенезе келоидных рубцов

Причины и механизм образования келоидных рубцов до конца не выяснены, однако известно, что развитие келоидов происходит под влиянием сложного комплекса общих и местных факторов. Из общих факторов ведущую роль играют наследственная предрасположенность и гормональный дисбаланс [28].

Описаны многочисленные наблюдения образования келоидов у лиц с положительным семейным анамнезом [58], случаи врожденных келоидов, а также явной расовой склонности к келоидогенезу у лиц австрало-негроидной расы [66]. Келоидные рубцы генетически связаны с множественными генами HLA-B14, HLA-D21, HLA-Bw16, HLA-Bw35, HLA-DRS, HLA-DQw3 и группой крови А. Сообщается, что предрасположенность к таким рубцам имеет как аутосомально доминантный, так и аутосомально рецессивный характер [166, 169]. Одновременный анализ множественных генов (ДНК–микрочип анализ) дал возможность выделить основные пути, участвующие в келоидогенезе, к которым относятся мутация гена p53 и зависимый от нее апоптоз, митоген-

активируемые протеинкиназы, TGF- β_1 , IL-6 и ингибитор-1 активатора плазминогена. Таким образом, восприимчивость к келоидной болезни, вероятно, определяется участием более чем одного гена [40, 225].

Многие авторы высказывали предположения о различных гормональных расстройствах, которые приводят к нарушениям местной регуляции в соединительной ткани и служат фоном для формирования келоидов. На роль половых гормонов в формировании келоидов указывает увеличение частоты заболеваемости в период полового созревания, беременности и уменьшение их размеров после менопаузы [113]. Выявленная предрасположенность к образованию келоидов в период беременности [199] может указывать на роль прогестерона. С нарушением функции щитовидной железы можно связать развитие келоидов у больных с базедовой болезнью и у пациентов в первые месяцы после операций на щитовидной железе.

Ряд исследователей [28, 147] отмечает важную роль в развитии келоидов особого состояния реактивности нейроэндокринной системы, которое выражается в недостаточности надпочечников и щитовидной железы и не является ни микседемой, ни Аддисоновой болезнью. Это состояние они называли аллокризическим и считают его важным патогенетическим звеном в развитии келоидов. К появлению этого состояния относят повышенную нервозность больных, головные боли, астеническое состояние. На недостаточность надпочечников у больных с келоидами указывают и другие авторы [18, 28]. Современные авторы доказали, что снижение синтеза коллагена при введении в келоид глюкокортикоида триамцинолона осуществляется за счет подавления продукции TGF- β_1 , IGF-1, эндогенного фактора роста эндотелия сосудов, а также стимуляции выработки основного фактора роста фибробластов (bFGF) – модулятора клеточной дифференцировки, пролиферации и подвижности клеток [40, 211].

На участие в формировании келоидов СТГ, проявляющего свои эффекты через посредничество IGF-1, указывают данные [263] о том, что келоидные фибробласты осуществляют гиперэкспрессию рецепторов к IGF-1, что

коррелирует с расширением пролиферативного компартмента, увеличением их инвазивного потенциала [262] и имеет решающее значение для завершения реэпителизации в ранах [263].

Важную роль в развитии келоидного рубца играет иммунная система. Как правило, келоиды образуются на фоне сниженных показателей общего и тканевого иммунитета [28]. Еще в 1970 году М.Н. Павлова подчеркивала отсутствие плазматических клеток и малочисленность лимфоцитов и макрофагов на фоне бурного роста келоида [18]. В более поздних исследованиях было выявлено присутствие в келоидной ткани Т-лимфоцитов (CD₃, CD₄⁺, CD₈⁺) более продолжительно и в большем количестве, чем в нормальной рубцовой ткани, тогда как распределение В-лимфоцитов было более хаотичным. Отмечено, что по краю келоидной ткани Th-клетки располагались более обильно, чем в менее активном центре [170]. Клинические данные также свидетельствуют о гиперчувствительности клеток иммунной системы у пациентов с келоидами [40, 62], причем ее степень варьирует от местной иммунной реакции до аутоиммунного процесса в соединительной ткани [205]. Недавнее исследование обнаружило новые модели келоид-ассоциированных воспалительных инфильтратов, которые напоминают третичные лимфоидные фолликулы, названные "келоид-ассоциированной лимфоидной тканью" [54]. Было высказано предположение, что замедленное высвобождение цитокинов и факторов роста иммунными клетками приводит к продолжающейся пролиферации клеток и отложению экстрацеллюлярного матрикса [208]. Эту теорию поддерживает присутствие, даже в зрелых келоидных рубцах, воспалительного инфильтрата, келоид-ассоциированной лимфоидной ткани и избыточного матрикса.

Иммуногистохимия также показала сохранение в келоидах ряда провоспалительных иммунных клеток, в первую очередь, макрофагов и лимфоцитов, которые, как известно, участвуют в хроническом воспалении. Активированные макрофаги несут ответственность за большую часть разрушения экстрацеллюлярного матрикса, могут производить коллаген

(обычно коллаген VII) и, возможно, секретируют белки матрикса перлекан и версикан [221]. Эти клетки тесно контактируют с иммунными клетками и фибробластами и, предположительно, через высвобождение их цитокинов, могут быть вовлечены в паракринные петли, отвечающие за определенные гистологические изменения [225].

Есть мнение [255], что за большую часть воспалительного инфильтрата в келоиде ответственны дегранулированные тромбоциты, высвобождающие цитокины (например, тромбоцитарный фактор роста), стимулирующие хемотаксис лейкоцитов и раннее отложение экстрацеллюлярного матрикса окружающими фибробластами.

Недавно был обнаружен прямой контакт между тучными клетками и келоидными фибробластами, на основании этого выдвинута гипотеза об ответственности тучных клеток за пролиферацию келоидных фибробластов посредством высвобождения цитокинов и факторов роста [46].

Обсуждается проангиогенная и иммунная роль фиброцитов [207], которые действуют в качестве антиген-представляющих клеток, а также способствуют процессам пролиферации и ремоделирования через дифференцировку в фибробласты и миофибробласты [59]. Было показано, что фиброциты влияют на пролиферацию кератиноцитов и процесс реэпителизации [141]. Кроме того, они выделяют повышенное количество пролил-4-гидроксилазы – фермента, ответственного за стабилизацию коллагеновой тройной спирали, что, как полагают, приводит к избыточному осаждению экстрацеллюлярного матрикса и является отличительной чертой келоидной ткани [39, 235].

Перечисленные факты привели многих исследователей к выводу о том, что при значительном перекрытии фазы воспаления и фазы ремоделирования в раневом процессе клетки, цитокины и факторы роста этих этапов способствуют нарушению регуляции, ведущей к формированию келоида [226].

Ряд зарубежных авторов предполагает, что в основе патогенеза келоидных рубцов может лежать нарушение контроля кератиноцитов над

фибробластами. Келоидный эпидермис выделяет больше регуляторного белка остеопонтина [179] и TGF- β_1 [32, 40], участвует в регуляции пролиферации фибробластов, апоптоза и производства коллагена [146, 250]. В литературе есть ограниченные данные об аномальном присутствии в келоидной ткани активированных клеток Лангерганса, которые, наряду с Т-лимфоцитами, высвобождают IL-1 α и могут влиять на количество коллагена [192]. Представлен ряд доказательств, что пролиферацию фибробластов и образование экстрацеллюлярного матрикса индуцируют меланоциты [111], и снижение численности меланоцитов может нести ответственность за относительный успех современной терапии [125].

Значительная часть исследований келоида на сегодняшний день сосредоточена на выявлении белков экстрацеллюлярного матрикса, которые могут служить биомаркерами для келоидной дермы.

Последние исследования констатируют снижение в келоидной ткани экспрессии матричных белков декорина [71] и дерматопонтина [73], взаимодействие которых изменяет экспрессию TGF- β_1 , влияя таким образом на фибриллогенез коллагена [264]. Вместе с тем, по данным C.W. Kischer, M.J. Hendrix [145], G.S. Ashcroft et al [49], в келоидной ткани более выражен фибронектин, который связывается с интегринами и другими белками матрикса, образуя ранние компоненты грануляционной ткани [171]. В процессе ремоделирования в нормальных рубцах экспрессия фибронектина исчезает, а в келоидных рубцах сохраняется [217]. G. Szulgit et al [236] наблюдали наибольшее выделение келоидными фибробластами 1 β_1 -интегрин, что может быть связано с влиянием высокой концентрации в матриксе профибротического цитокина TGF- β , который, в свою очередь, повышает экспрессию интегринов [53]. Экспрессия фибронектина может быть дополнительно повышена с помощью TGF- β_1 или аннулирована с помощью лечения триамцинолоном [155]. Полагают, что aberrantная сигнализация TGF- β_1 играет патофизиологическую роль в развитии келоидов.

Исследования с использованием культивированных фибробластов келоидов показали, что эти клетки вырабатывают большие количества "про-фибротических" TGF-1 и TGF-2, проявляют повышенную экспрессию ALK5 и TGF- β -рецепторов-II, а также усиление фосфорилирования SMAD₃ [50]. Интересно, что повышенная TGF- β / SMAD₃ сигнализация была вовлечена в патогенез келоидных рубцов с помощью эпителиально-мезенхимальных взаимодействий – паракринных механизмов влияния кератиноцитов келоида на фибробласты [260]. При этом генетические исследования, изучающие изменения в генах компонентов сигнального пути TGF- β при келоидных заболеваниях, выявили связь между изоформой TGF- β ₁ и вариантами SMAD₄ среди Малайского населения с келоидами [58].

На основании приведенных данных можно считать ключевыми факторами патогенеза келоидной ткани генетическую предрасположенность и дисбаланс в нейроиммуноэндокринной регуляции процессов воспаления, репарации и ремоделирования рубцовой ткани. К местным факторам келоидогенеза можно отнести гипоксию, ишемию, изменение эпидермально-дермальных взаимодействий и спектра высвобождаемых цитокинов, факторов роста, регуляторных белков матрикса.

1.4. Принципы диагностики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов

В дифференциальной диагностике келоидных и гипертрофических рубцов наиболее широко используются клинические критерии, которые были систематизированы и описаны A.I. Arno, G.G. Gauglitz в 2014 году [48]. К этим критериям относятся: характер роста рубцовой ткани, наличие зуда и болезненности, локализация, продолжительность формирования рубца, способность к спонтанному регрессу. Кроме этих критериев, кожные рубцы клинически оценивают с помощью различных шкал [99, 164]: Ванкуверская шкала рубцов (Vancouver scars scale (VSS)), Манчестерская шкала рубцов

(Manchesterscarscale (MSS), Оценочная шкала рубцов пациента и наблюдателя (Patientandobserverscarassessmentscale (POSAS)), Визуальная аналоговая шкала (Visualanalogscale (VAS)), Стони-брукская шкала оценки рубцов (StonyBrookscar evaluation scale (SBSES)). Эти шкалы рассматривают такие показатели, как высота или толщина рубца, его эластичность, площадь поверхности, текстура, пигментация, васкуляризация, и предназначены для оценки результатов лечения. Наибольшее распространение получила Ванкуверская шкала, которая часто даже выступает в качестве критерия оценки новых, недавно созданных шкал [29]. По заключению экспертов эта шкала имеет достаточно высокий коэффициент надежности [56]. С целью объективизации клинических критериев рубцовой ткани применяются методы ультразвуковой локации [25], ядерно-магнитного резонанса [26], позволяющие определить толщину, плотность и эластичность рубцовых тяжей.

Тем не менее, нередко клинически обе разновидности рубцов проявляют большое сходство, что приводит к диагностическим ошибкам [30]. В связи с этим, проведение дифференциальной диагностики келоидных и гипертрофических рубцов с использованием только клинических критериев не во всех случаях может быть эффективно и, в спорных случаях, требует гистологического исследования рубца. По мнению ряда авторов, на сегодняшний день единственный объективный метод для дифференциальной диагностики келоидных и гипертрофических рубцов – морфологический метод, позволяющий дифференцировать типы рубцов с высокой точностью [28, 84]. В настоящее время показаны достоверные патогистологические и электронно-микроскопические отличия келоида от гипертрофических рубцов [31]. Изучение биоптатов рубцово-измененных тканей с использованием гистологических и биохимических методик позволяет оценить структуру рубцов и их биохимический состав, в частности, соотношение белков и полисахаридов (окрашиванием по Вейгерту, ван Гизону, Маллори, толуидиновым синим или альциановым синим и т. п.), определить соотношение различных типов коллагена (окраска Sirius Red) [31, 245], хотя, по мнению Н.Д.

Lee [154], содержание в келоидной ткани коллагенов типов V, VI и VII, еще нуждается в систематическом анализе.

В современной литературе появляется все больше сведений о возможности диагностики патологического рубцевания с помощью определения в биоптатах и сыворотке крови ряда биологически активных веществ. Например, выявлены ядерные и цитоплазматические маркеры, демонстрирующие более высокую экспрессию в келоидных рубцах: $\alpha 2\beta 1$ -интегрин, Hsp27 (белок теплового шока-27, обладающий шаперонной активностью, ингибирующий апоптоз и регулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток), ингибитор-2 активатора плазминогена, MMP-19 (матриксные металлопротеазы-19) и белок, связанный с геном кальцитонина [233]. Представленные данные декларируют новый подход в дифференциальной диагностике гипертрофических и келоидных рубцов, основанный на знании молекулярных механизмов рубцевания и позволяющий не только диагностировать вид рубца, но и прогнозировать возможность патологического рубцевания. Sridevi Nagaraja, Lin Chen установили, что уровни тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP-1), IL-10 и фибронектина, определяемые в биоптате на 14 и 21 день после ранения, позволяют прогнозировать с точностью до 80–86% развитие патологического рубца через 40 дней после ранения [188]. Установлено, что прогностическое значение имеет повышение концентрации декорина в рубцовой ткани в начальный период образования келоида или гипертрофического рубца [219], а также уменьшение экспрессии фибронектина [161]. P.O. Kwan, J. Ding, E.E. Tredget показали, что ранние сывороточные уровни декорина и интерлейкина-1 β были предикторами образования послеожогового гипертрофического рубца [149]. Однако такие прогностические методы редко используются в клинических условиях из-за отсутствия легкодоступных лабораторных тестов.

Применяемые в настоящее время методы лечения келоидных и гипертрофических рубцов можно разделить на несколько групп:

- хирургические (иссечение);

- медикаментозные (кортикостероиды, иммуномодуляторы, препараты, влияющие на коллагенообразование);
- физические (использование окклюзионных повязок, компрессионная терапия, криохирургия, лучевая и лазерная терапия, электрофорез и т. д.).

Большинство используемых методов лечения одинаково применяются как для келоидных, так и для гипертрофических рубцов. Вместе с тем, в келоидном рубце постоянный рост незрелой соединительной ткани определяет его малую чувствительность к большинству методов лечения, которые оказываются эффективными при терапии гипертрофических рубцов, сформированных зрелой соединительной тканью [17, 30]. Так, частота рецидивов келоидных рубцов после лечения различными методами варьирует от 40 до 70% [232].

Хирургические методы в терапии чрезмерного рубцевания применяются крайне ограниченно в связи с тем, что иссечение рубца эффективно лишь для гипертрофических рубцов, тогда как иссечение келоида дает рецидив в 45–100% случаях [228].

Медикаментозные методы остаются основой лечения гипертрофических и келоидных рубцов и обычно используются в комбинации с другими методами. Наиболее применяемым методом является внутриврубцовое введение кортикостероидов, которые подавляют воспалительный процесс в ране [209], уменьшают синтез коллагена и гликозаминогликанов, ингибируют факторы роста фибробластов [81], стимулируют дегенерацию коллагена и фибробластов [66, 113], а также снижают высвобождение тучными клетками гистамина, ответственного за зуд и эритемы, ослабляя эти симптомы [2]. Гипертрофические рубцы не дают рецидива после лечения кортикостероидами, а у келоидов частота позитивного ответа 50-100% с частотой рецидивов 9-50% [86].

Достаточно высокую эффективность проявляют внутриврубцовые инъекции цитостатиков. В частности, блеомицин сульфат способен снижать синтез коллагена посредством ингибиции TGF- β_1 [96], значительно изменять высоту и плотность гипертрофических и келоидных рубцов, устранять

эритемы, зуд и боль и в 69,4% случаях обеспечивает полную регрессию келоидных рубцов [96, 216], но из-за токсичности препарата его применение ограничено [113]. Эффективным и безопасным цитостатиком, используемым для лечения патологических рубцов, является аналог пиримидина 5-фторурацил, который увеличивает апоптоз фибробластов, ингибируя синтез ДНК в быстро пролиферирующих клетках, что приводит к уменьшению размера рубца, по меньшей мере, на 50% у большинства пациентов. Нежелательными побочными эффектами его применения могут быть боль, изъязвление и жжение [102].

Иммуномодуляторы стали использоваться в лечении келоидных и гипертрофических рубцов относительно недавно. На сегодняшний день применяется терапия интерфероном, который способен снижать синтез коллагена типа I и III [156]. В частности, IFN-2 β , имеющий антипролиферативные свойства, может улучшить все характеристики дермального фиброза непосредственно или действуя как антагонист TGF- β_1 и гистамина [60]. Его применение после иссечения келоидного рубца может профилактически предотвращать рецидивы. К недостаткам этого метода относят высокую стоимость препарата, болезненность при инъекции [52] и гриппоподобные побочные эффекты [135].

К другим классическим средствам лечения патологических рубцов относятся ферменты коллагеназы и гиалуронидазы, гидролизующие коллаген и гликозаминогликаны в рубцовой ткани с дальнейшим восстановлением нормального состава и структуры внеклеточного матрикса [2]. В результате гидролиза коллагена и гиалуроновой кислоты уменьшается вязкость межклеточного матрикса, его способность связывать воду и ионы металлов, что ведет к увеличению проницаемости тканей, улучшению их трофики, уменьшению отека, повышению эластичности рубца. Проблемой энзимотерапии рубцов является инактивация ферментных препаратов при введении [27].

Физические и физиотерапевтические методы лечения достаточно разнообразны, но их эффективность неоднозначна. Так, лучевая терапия, вызывающая в соединительной ткани отечность, разрушение фибробластов и коллагеновых волокон, используется с осторожностью, т.к. есть сведения о рецидивировании келоидных рубцов у 53% пациентов после нее [2]. Более перспективной считается поверхностная радиотерапия (лучи Букки) для снижения вероятности рецидива [123] после лечения другими методами. Криотерапия жидким азотом применяется для лечения небольших рубцов и сопровождается длительным заживлением [113], при лечении гипертрофических рубцов более эффективна, чем при лечении келоидов, частота успеха (после 2 сеансов) варьируется от 30 до 75% [213]. Применение силиконовых пластинок и силиконовых обтурирующих повязок комбинирует действие давления и гидратации поверхности и эффективно только у 30 % пациентов с гипертрофическими рубцами [209]. Эффективность других устройств (специальное компрессионное белье и пластырь с оксидом цинка), по данным ряда авторов, не превышает 40% [2].

Новыми способами лечения келоидных и гипертрофических рубцов являются лазерные и другие световые технологии. Абляционные способы лазерного лечения оказались избыточно травматичны, т. к. приводят к полному разрушению рубцовой ткани с последующим рецидивом патологического рубцевания [89, 168]. Среди не абляционных методов наиболее популярным является использование импульсного лазера в лазерных системах, предназначенных для лечения небольших гипертрофических и келоидных рубцов (с красителем PDL и длиной волны 585 нм) [43] и крупных патологических рубцов (с неодимом на иттрии, алюминии и гранате и длиной волны 1064 нм) [204]. Механизмы лечения с помощью этих лазерных систем заключаются в избирательном воздействии на оксигемоглобин эритроцитов с последующим разрушением сосудов, что индуцирует неоколлагеногенез, снижает пролиферацию фибробластов, а также высвобождение гистамина и других факторов, влияющих на активность фибробластов [43]. Эффективность

этих способов лечения, особенно в комбинации с другими методами, достигает для небольших рубцов 50–70 % [168], но для крупных рубцов она составляет лишь 22,7–36% [38]. Для повышения эффективности лечения патологических рубцов предложено сочетание хирургии и адьювантной терапии (лучевая, инъекции кортикостероидов, криотерапия, лазер и противоопухолевые иммунодепрессанты) [51, 65, 197].

Представленные данные свидетельствуют о том, что на сегодняшний день результаты лечения чрезмерного рубцевания нельзя признать удовлетворительными, а первостепенным вопросом, требующим решения, становится выяснение причин разной эффективности лечения одной и той же патологии рубцевания. Такая позиция концентрирует внимание не только на общих механизмах патогенеза чрезмерного рубцевания, но и на особенностях существующих в организме условий, патогенетически значимых для гипертрофических и келоидных рубцов и характерных для положительной или отрицательной динамики их лечения. Выявление этих особенностей пополнит знания о механизмах, вовлеченных в развитие фибропролиферативных расстройств, и создаст базу для разработки способов прогнозирования результата лечения патологических рубцов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено контролируемое ретроспективное нерандомизированное исследование исходных клинико-лабораторных показателей крови у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами кожи. Исследование проведено на базе кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Диагностика рубцов, наблюдение и лечение осуществлялось на базе ООО «Байкальский центр многопрофильной медицины» (г. Иркутск). Клинико-лабораторные показатели определялись в лаборатории Иркутского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (г. Иркутск) и лаборатории иммунобиохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ «Восточно-сибирский институт медико-экологических исследований» (г. Ангарск).

2.1. Дизайн исследования

Обследовано 90 женщин, обратившихся по поводу рубцов различной этиологии и локализации в период с 2018 по 2021 год, соответствующих критериям отбора. Критерии включения пациентов в исследование: женский пол и возраст 18–37 лет, кожные рубцы с локализацией в зонах повышенного риска образования патологических рубцов с давностью образования от 2 до 5 лет, подписанное пациенткой добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие сахарного диабета, патологии эндокринных органов, инфекционных и онкологических заболеваний.

По данным анамнеза, клинических показателей Ванкуверской шкалы и морфологического исследования рубцовой ткани сформированы 3 группы: первая группа – контрольная, 30 женщин-добровольцев с нормотрофическими рубцами (НР), вторая группа – 30 пациенток с гипертрофическими рубцами

(ГР), третья группа – 30 пациенток с келоидными рубцами (КР). Группы формировались по мере обращения пациентов в медицинский центр.

Возраст пациентов варьировал от 18 до 37 лет. Медиана возраста пациенток 1-ой группы составила 28 (24; 30) лет, 2-ой группы – 24 (20,5; 27,5) лет, 3-ей группы – 25 (22; 26) лет. Между этими показателями не обнаружено статистически значимых отличий, следовательно, исследуемые группы сопоставимы по возрастному составу ($U_{1-2}=91,5$, $p=0,08$; $U_{1-3}=90,5$, $p=0,06$; $U_{2-3}=193$, $p=0,56$).

Исследование проводилось в 4 этапа.

Первый этап включал диагностику типа рубца (по данным анамнеза, физикального осмотра, морфологического исследования биопсий рубцовой ткани), клиническую оценку параметров рубцов по Ванкуверской шкале, цитологический и биохимический анализ крови по изучаемым показателям с последующим включением пациентов в исследуемые группы.

Второй этап заключался в осуществлении лазерного лечения гипертрофических и келоидных рубцов (патент № 2488415 МПК А61N 5/067).

На третьем этапе, через 3 месяца после лазерного лечения, проводилась клиническая оценка его результата (изменение параметров рубца по Ванкуверской шкале) с последующим разделением групп пациентов с патологическими рубцами по результату лечения и формированием подгрупп с положительным и отрицательным результатом лечения.

Четвертый этап исследования включал ретроспективный анализ изучаемых показателей крови пациентов исследуемых подгрупп с гипертрофическими и келоидными рубцами в сравнении с контрольной группой.

Для каждого пациента период исследования составлял 3 месяца.

2.2. Характеристика групп по данным первичного обследования

По данным анамнеза (Таблица 1) у всех участников исследования продолжительность менструального цикла не изменялась, но 2 пациентки с гипертрофическими рубцами имели заболевания органов половой системы (миома матки и фиброаденома молочной железы).

Таблица 1 – Характеристика пациенток по данным анамнеза

Данные анамнеза	Нормотрофические рубцы (n=30)	Гипертрофические рубцы (n=30)	Келоидные рубцы (n=30)
Длительность существования рубца (лет)	3(2; 4)	2,5(2; 3,5)	4(3; 4,5)
Наследственность:	Отсутствует	Отсутствует	Положительный семейный анамнез у 11 человек.
Формирование рубца	Без особенностей	Рост рубца до 1-2 лет	Рост рубца после 0,5-1 года
Гинекологический статус: Продолжительность менструального цикла (сут.) Заболевания:	Не изменяется 28 (28;28) Отсутствуют	Не изменяется 28 (27;28) 1/30 фиброаденома молочной железы. 1/30 – миома матки	Не изменяется 28 (28;28) Отсутствуют
Жалобы:	Отсутствуют	Эстетический вид, зуд.	Зуд, жжение, постоянный рост, эстетический вид
Генез рубца: Травма (резаные, колотые раны, ссадины) Операция (на брюшной стенке, гр. клетке) Термический ожог 2 степени Воспаление (фурункулы, угри)	16/30 8/30 4/30 2/30	13/30 5/30 9/30 3/30	4/30 2/30 0 24/30
Локализация рубца (зоны риска патологического рубцевания): Верхние конечности Грудная клетка Брюшная стенка Спина Нижние конечности	14/30 6/30 4/30 4/30 2/30	15/30 3/30 5/30 3/30 4/30	0/30 13/30 1/30 16/30 0/30

По локализации и причине возникновения рубцов большая часть пациенток в группах с нормотрофическими и гипертрофическим рубцами имели посттравматические (16 и 13 чел.), послеоперационные (8 и 5 чел.) и послеожоговые рубцы (4 и 9 чел.), располагающиеся преимущественно в области рук, брюшной стенки, грудной клетки и спины.

В третьей группе основной причиной формирования келоидных рубцов был воспалительный процесс, возникший в ходе перенесенной угревой болезни, с преимущественной локализацией рубцов в области грудной клетки и спины. У большинства женщин с келоидами рубцы возникли после спонтанного воспаления кожи. 11 человек отмечали положительный семейный анамнез в возникновении келоидов. Десять пациенток указали, что им проводилось хирургическое лечение, которое привело к еще большему росту рубца.

Возраст нормотрофических рубцов составил от 2 до 5 лет, по медиане 3 (2; 4). В процессе их формирования пациентки не испытывали никаких затруднений. В группе с гипертрофическими рубцами пациентки отмечали рост рубцовой ткани в первые месяцы до 1–2 лет. Возраст рубцов составил от 2 года до 5 лет, по медиане 2,5 (2; 3,5). В группе с келоидами рубцы беспокоили пациенток от 2 до 5 лет, возраст рубца по медиане 4 (3; 4,5). Таким образом, сформированные группы сопоставимы по длительности существования рубцов ($U_{1-2}=295$, $p=0,4$; $U_{1-3}=288$, $p=0,4$; $U_{2-3}=204$, $p=0,07$).

Для сравнительного анализа всех результатов, полученных после лазерного лечения и разделения групп с патологическими рубцами на подгруппы (по 15 человек), контрольная группа (с нормотрофическими рубцами) также была разделена на две подгруппы (по 15 человек) по давности образования рубца, соответствующей среднему возрасту гипертрофических или келоидных рубцов. Сформированы две контрольных подгруппы: для сравнения с гипертрофическими рубцами – с давностью образования рубцов 2 (2, 3) года, для сравнения с келоидными рубцами – с давностью образования рубцов 3 (2; 4) года.

Характеристика нормотрофических рубцов (Рисунок 1). Рубцы располагались на уровне окружающей кожи, были мягкой консистенции, белого или бледно-розового цвета, иногда с краевой пигментацией.



Рисунок 1. Внешний вид нормотрофических рубцов.

Характеристика гипертрофических рубцов (Рисунок 2). Формирование рубца сопровождалось небольшим зудом, уплотнением и постепенным ростом рубца вверх. Рубцовая ткань имела неровный рельеф, была слегка плотной и возвышалась на 1-2 мм. Цвет рубцов варьировал от белого до умеренной гиперемии и у большинства имелась небольшая пигментация. В анамнезе у 2 человек отмечались фиброаденома молочной железы и миома матки.



Рисунок 2. Внешний вид гипертрофических рубцов.

Характеристика келоидных рубцов (Рисунок 3, 4). При обращении все пациентки жаловались на постоянный зуд, рост и плохой эстетический вид рубца. Рубцы представляли собой плотные образования высотой от 2 до 6 мм, с широким основанием, иногда с инфильтрацией в окружающую кожу.

Поверхность келоидов лишена кожного рисунка, в одних случаях гладкая блестящая, в других случаях – бугристая. Цвет рубца варьировал от розового до багрово-красного с участками пигментации и единичными телеангиоэктазиями



Рисунок 3. Внешний вид «молодых» келоидных рубцов.

Для проведения дифференциальной диагностики между гипертрофическими и келоидными рубцами проводилось гистологическое исследование.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клиническая оценка рубцов

Клиническая оценка рубцов осуществлялась с помощью Ванкуверской шкалы в баллах. Визуально оценивались васкуляризация рубца (окраска нормальная = 0 баллов, розовая = 1, красная = 2, пурпурная = 3) и пигментация (нормальная = 0 баллов, гипопигментация = 1, гиперпигментация = 2). С помощью пальпации определялась плотность рубца (нормальная = 0 баллов, податливый рубец = 1, упругий = 2, плотный легко перемещаемый = 3, плотный спаянный с тканями = 4). По субъективным ощущениям определяли отсутствие зуда (0 баллов) или его наличие (слабый = 1, умеренный = 2, сильный = 3). Высоту рубца оценивали в мм по данным объективного контроля (циркуль Кастровехо, цена деления 0,1 мм), которые переводили в баллы (плоский = 0 баллов; до 2мм = 1; 2–5мм = 2; >5мм = 3). Для интегральной клинической

оценки рубца использовали «общий показатель рубца» (ОПР), равный сумме баллов показателей шкалы. Чем выше ОПР, тем хуже состояние рубца.

Клинические характеристики рубца регистрировали дважды: до лазерного лечения и через три месяца после лечения.

2.3.2. Морфологические методы диагностики

Морфологическое исследование рубцовой ткани проводилось с целью уточнения диагноза при дифференциальной диагностики патологических рубцов. Исследовано 60 биопсий. Подготовка срезов и их окраска осуществлялась на базе ОГФУЗ «Иркутского областного клинического консультативно-диагностического центра». Для обзорного изучения срезы окрашивались гематоксилин-эозином, для выявления незрелого коллагена использовалась окраска срезов пикрофуксином по Ван Гизону. Описание и анализ материала проводилась на кафедре гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» с помощью Системы анализа изображений (микроскоп «OlympusCX41», программное обеспечение «ImageScopeColor»).

2.3.3. Лабораторные методы исследования состава крови

Для исследования получали цельную кровь в объеме 27 мл (по 4,5 мл в 6 пробирок, обработанных ЭДТА) в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла (на 5–7 сутки цикла) с 8 до 9 часов утра натощак.

Цитологические методы. Цельную кровь пропускали через гематологический автоматический анализатор Mindray BC-5150 (Китай), определяли количество лейкоцитов. Отдельно на мазке, окрашенном по Романовскому-Гимза, под микроскопом подсчитывали процентное количество палочкоядерных (Пя) и сегментоядерных (Ся) нейтрофилов с последующим

пересчетом на абсолютное количество. Количественное содержание всех разновидностей лейкоцитов выражали в абс. ед.×10⁹/л.

Биохимические методы. Сыворотку крови получали путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 мин.

Липидный профиль оценивали методом сухой химии на компактном экспресс-анализаторе крови для клинической диагностики «РефлатронIV») (Boehringer.Ф. Хоффман – Ля Рош ЛТД, Финляндия). Определяли концентрацию общего холестерина (ХС), триацилглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывался по формулам Фридвальда: ЛПОНП = ТГ / 2,2; ЛПНП = ХС – (ЛПВП + ЛПОНП).

Гормональный профиль. В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (иммуноферментный анализатор ВЮТЕСЕЛx 800, США) при длине волны 450 нм с использованием тест-наборов «Алькор-Био» (Санкт-Петербург) определяли концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции тироксина (Т_{4св}), кортизола (Крт), пролактина (Прл), лютеинизирующего гомона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Эс), тестостерона (Тс), прогестерона (Пгс), соматотропного гормона (СТГ). Концентрации ЛГ, ФСГ, Прл, ТТГ выражали в мМЕ/мл; Т_{4св} – в пмоль/л; Тс, Эс, Пгс, КРТ – в нмоль/л, СТГ – в нг/мл.

Цитокиновый профиль. Состояние иммунной системы оценивали по концентрации в сыворотке крови цитокинов: фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкины 4 (IL-4), 6 (IL-6), 10 (IL-10), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-β₁). Концентрацию цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа при длине волны 450 нм (спектрофотометр ИФА-EL x 800 вертикального сканирования, тест-системы производства «Вектор-Бест», г. Новосибирск) и выражали в пг/мл.

2.4. Лазерное лечение рубцов

Лазерное лечение гипертрофических и келоидных рубцов осуществлялось с помощью лазерной системы Ланцет 2 (Россия), с фокусирующим лучом диаметром 0,5 мм, с длиной волны 10,6 мкм, в суперимпульсном режиме мощностью излучения 50 Вт, длительностью импульса, в зависимости от высоты рубца, 0,05 или 0,09 сек (табл. 2). Соответственно, плотность энергии лазерного излучения каждого импульса составляла 50 Дж/см² или 90 Дж/см². Способ лазерного лечения схематично изображен на рисунке 4.

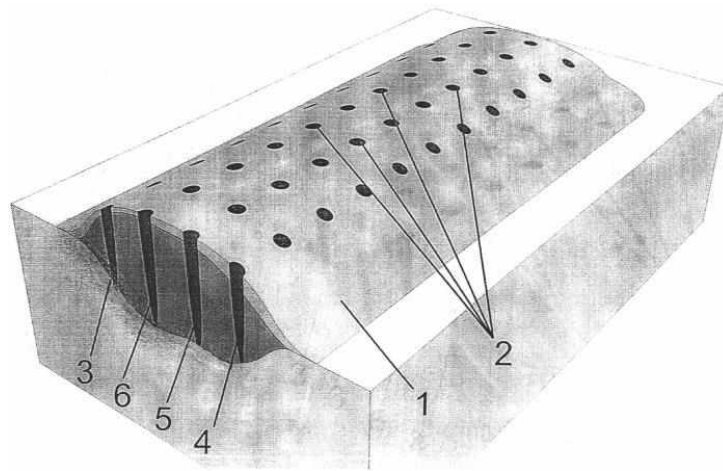


Рисунок 4. Схема множественных перфораций патологического рубца лазерным лучом. 1 – общий вид рубца, имеющего разную высоту и выступающего над кожей на 0,5 – 2 мм, 2 – ряды проколов, 3 – высота рубца 0,5 мм, 4 – высота рубца 1 мм, 5 – высота рубца 1,5 мм, 6 – высота рубца 2 мм.

Перед началом процедуры определялась площадь и высота рубца, выступающего над кожей, проводилась трехкратная обработка поверхности кожным антисептиком (Анавидин Экспроф) и инфильтрационная анестезия кожи вокруг рубца 2% раствором лидокаина.

Экспериментально установлено, что глубина перфорации рубца зависит от продолжительности воздействия лазерного луча. При высоте рубца 1 мм необходим один импульс луча длительностью 0,09 сек., при высоте рубца 0,5 мм длительность воздействия 0,05 сек. Проколы (перфорации) осуществлялись

в несколько рядов по площади рубца с интервалом между рядами 1,5-2 мм и между точками обработки 1,5-2 мм. При высоте рубца до 1 мм в каждой точке производилось одно воздействие лазерным лучом, при высоте рубца до 2 мм – два воздействия, при высоте рубца больше 3 мм – три воздействия (Таблица 2).

Таблица 2 – Продолжительность лазерного воздействия в зависимости от высоты рубца

Высота рубца	Продолжительность воздействия лазерным лучом (сек.)		
	первое	второе	третье
До 0,5 мм	0,05	–	–
0,6–1 мм	0,09	–	–
1,1–1,5 мм	0,09	0,05	–
1,6–2 мм	0,09	0,09	–
2,1–2,5 мм	0,09	0,09	0,05
2,6–3 мм (и >)	0,09	0,09	0,09

Далее на обработанную поверхность рубца наносили 10% водный раствор повидон-йода и закрывали асептической повязкой.

В период заживления пациенткам рекомендовали протирать кожу вокруг водным раствором хлоргексидина 1 неделю и наносить 10% водный раствор повидон-йода на поверхность 2 раза в день в течение 3-4 дней.

Рана заживала под струпом без осложнений в течение 2–2,5 недель, поэтому дополнительного лекарственного сопровождения не требовалось.

Процесс формирования рубца контролировался ежемесячно, в течение 3-х месяцев.

2.5. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов современных статистических компьютерных программ Statistica 10.0 (StatSoft inc., США, 2010) с применением методов непараметрической статистики, дискриминантного и множественного регрессионного анализов. Сформированные выборки имели стандартный размер, который

предварительно не рассчитывался. Тип распределения вариант оценивали по критерию Шапиро–Уилка.

В описательной статистике результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q_{25} ; Q_{75}). При анализе межгрупповых различий для независимых выборок по каждому из изучаемых показателей использовали непараметрический U -критерий Манна-Уитни. При сравнении двух зависимых переменных в группе вычисляли T -критерий Вилкоксона для парных сравнений. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

С помощью дискриминантного анализа, с пошаговым включением переменных, проверялось соответствие группирования по значению Лямбда-критерия Уилкса (0 – абсолютно точная классификация, 1 – абсолютно ошибочная), а также выявлялись наиболее информативные показатели, отличающие группы и подгруппы.

Ассоциация признаков оценивалась с помощью линейного регрессионного анализа, степень соответствия регрессионной модели эмпирическим данным проверялась по коэффициенту детерминации R^2 и оценивалась, как высокая, при $R^2 > 0,7$.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Выявление зависимости между типом рубцовой деформации кожи и состоянием лейкоцитарного звена крови, гормонального, цитокинового и липидного профилей

3.1.1. Клиническая и морфологическая характеристика гипертрофических и келоидных рубцов

Клиническая оценка рубцов по Ванкуверской шкале продемонстрировала их отличия по всем признакам (Таблица 3). Так, гипертрофические рубцы отличаются от нормотрофических по пигментации, плотности, высоте, наличию зуда. Общий показатель гипертрофических рубцов (ОПР) превышал его значение у нормотрофических рубцов более чем в 2 раза. Келоидные рубцы отличались от нормотрофических по всем показателям, включая гиперемию, а значение ОПР было выше, чем у нормотрофических рубцов, в 5,5 раз. Следует подчеркнуть, что при келоидных рубцах все параметры, кроме пигментации, были статистически значимо выше, чем при гипертрофических рубцах.

Таблица 3 – 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: данные представлены медианой с квантилями Me (Q25; Q75), сравнение данных проведено по U-критерию Манна-Уитни; p – значимость различий изучаемых параметров разных типов рубцов.

Соответствие группирования подтверждено дискриминантным анализом и составило в первой и третьей группах 100%, во второй группе 93,3%, а суммарный показатель составил 97,7%.

Морфологически в гипертрофических рубцах (Рисунок 5) выявлялся слабо выраженный акантоз эпидермиса, который сопровождался гиперплазией меланоцитов и вакуолизацией части эпидермоцитов базального и шиповатого слоев. Признаков атипии клеток не отмечено.

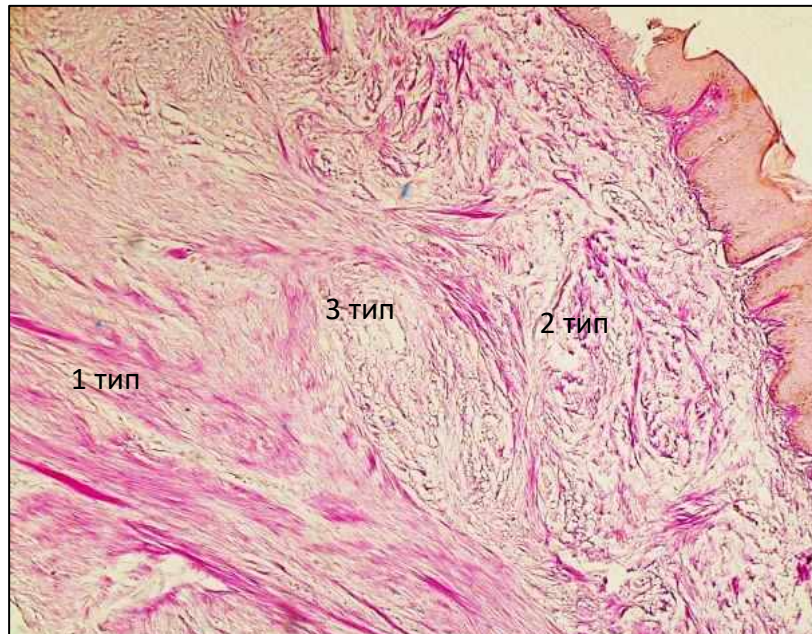


Рисунок 5. Тканевая структура гипертрофического рубца. Окраска гематоксилин-эозином. Ок.10, об.10.

В рубцовой ткани выделяются 3 типа чередующихся очагов. Очаги 1 типа представлены зрелой рубцовой тканью из толстых длинных параллельных пучков коллагеновых волокон и фиброцитов между ними. Очаги 2 типа – пролиферативные, образованы прорастающими сосудами, которые окружены гипертрофированными адвентициальными клетками и фибробластами, коллагеновые волокна в таких очагах почти не выявляются, а периваскулярно регистрируется макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация с присутствием нейтрофилов. Очаги 3 типа – самые крупные, деструктивные, характеризуются тканевым отеком, разволокнением коллагеновых пучков, малым количеством

активных фибробластов и их вакуолизацией, преобладанием макрофагов и лимфоцитов.

Морфология келоидных рубцов представляла собой типичную картину келоида (Рисунок 6). Классически, в структуре келоидного рубца определяются четыре зоны: эпидермальная, субэпидермальная, зона роста, глубокая зона. Эпидермис утолщен, с уплощенными гребнями (или их отсутствием), производные эпидермиса не выявляются.

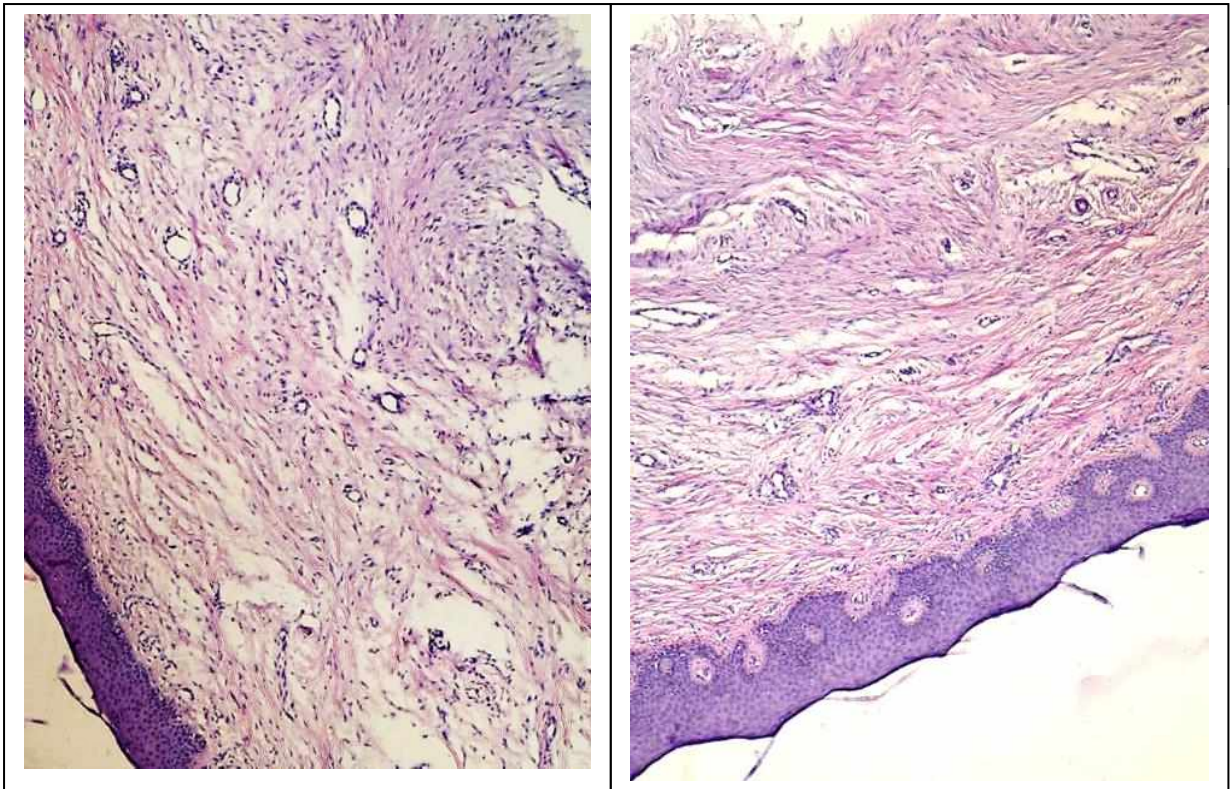


Рисунок 6. Морфология келоидного рубца. Окраска гематоксилин-эозином. Ок.10, об.10.

В субэпидермальной зоне много капилляров с периваскулярной лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией. В зоне роста имеются очаги роста из юной соединительной ткани с регрессирующим капилляром в центре, встречаются «узелки» из многочисленных юных и гигантских фибробластов. Глубокая зона содержит фиброзную ткань нормальной структуры.

3.1.2. Характеристика исходного состояния лейкоцитарного звена крови и гормонального, цитокинового, липидного профилей у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами

В таблице 4 представлены значения исследуемых показателей крови у пациенток с нормотрофическими (1 группа), гипертрофическими (2 группа) и келоидными (3 группа) рубцами и результат сравнительного анализа.

Необходимо подчеркнуть, что почти все выявленные изменения величин исследуемых показателей находятся в диапазоне их референтных значений (кроме СТГ и TGF- β_1), но имеют статистическую значимость.

Таблица 4 – Сравнительный анализ исследуемых показателей крови при патологических и нормотрофических рубцах кожи у женщин

Показатели крови/ Группы	Референтное значение	Нормотрофические (n=30) Группа 1	Гипертрофические (n=30) Группа 2	Келоидные рубцы (n=30) Группа 3	U-критерий, p
Состав лейкоцитов крови					
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	4–8,8	6,2 (4,5-6,3)	6,5 (5,7-6,9)	5,8 (5,6-6,3)	p ₁₋₂ =0,2, p ₁₋₃ =0,9 p ₂₋₃ =0,1
СЯ нейтрофилы (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)	p ₁₋₂ =0,08, p ₁₋₃ =0,005 p ₂₋₃ =0,8
ПЯ-нейтрофилы (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)	p ₁₋₂ =0,02, p ₁₋₃ =0,4 p ₂₋₃ =0,02
Моноциты (x10 ⁹ /л)	0,09–0,6	0,5 (0,3-0,6)	0,5 (0,3-0,5)	0,4 (0,3-0,6)	p ₁₋₂ =0,5, p ₁₋₃ =0,6 p ₂₋₃ =0,9
Лимфоциты (x10 ⁹ /л)	1,2–3	2 (1,6-2,8)	1,9 (1,5-2,4)	1,8 (1,6-2,1)	p ₁₋₂ =0,1, p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,5
Эозинофилы (x10 ⁹ /л)	0,02–0,3	0,1 (0,06-0,2)	0,1 (0,06-0,1)	0,1 (0,06-0,1)	p ₁₋₂ =0,5, p ₁₋₃ =0,4 p ₂₋₃ =0,8
Базофилы (x10 ⁹ /л)	0,0 –0,06	0,06 (0,01-0,07)	0,05 (0,01-0,06)	0,06 (0,01-0,07)	p ₁₋₂ =0,4, p ₁₋₃ =0,8 p ₂₋₃ =0,6
Гормональный профиль					
T ₄ св., (пмоль/л)	7,8–14,4	14,6 (13,9-15,3)	14,2 (12,5-15,9)	14,9 (14,1-15,9)	p ₁₋₂ =0,2, p ₁₋₃ =0,1 p ₂₋₃ =0,07
ТТГ, (мкМе/мл)	0,4–4	1,5 (0,9-1,7)	1,5 (1,1-1,8)	1,5 (1,1-1,9)	p ₁₋₂ =0,5, p ₁₋₃ =0,3 p ₂₋₃ =0,8
Пролактин, (мкМе/мл)	70,8–566	392,4 (260,6- 476,0)	328,1 (239,8-429,1)	304,9 (250-391,4)	p ₁₋₂ =0,4, p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =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)	$p_{1-2}=0,3$, $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,005$
СТГ, (нг/мл)	0–8	0,84 (0,4-1,4)	0,9 (0,8-2,6)	1,6 (0,7-7,6)	$p_{1-2}=0,06$, $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,09$
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)	$p_{1-2}=0,004$, $p_{1-3}=0,05$ $p_{2-3}=0,1$
Эстрадиол (мМе/мл)	0,01–0,6	0,3 (0,3-0,47)	0,3 (0,2-0,3)	0,3 (0,2-0,4)	$p_{1-2}=0,01$, $p_{1-3}=0,2$ $p_{2-3}=0,4$
Прогестерон (нмоль/л)	1,07–5,27	4,2 (2,6-5,2)	5 (3,2-5,9)	3,9 (3,1-4,8)	$p_{1-2}=0,2$, $p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=0,1$
Тестостерон (нмоль/л)	0,35–2,6	2,2 (1,6-2,8)	1,5 (1,0-1,7)	1,9 (1,7-2,6)	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}=0,7$ $p_{2-3}<0,001$
Кортизол (нмоль/л)	185–670	543,8 (433-661,1)	358,0 (288,6-453,3)	303,5 (238,3-386,1)	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,03$
Липидограмма					
Триглицериды, (ммоль/л)	1,7–2,25	0,8 (0,6-1)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,6-0,8)	$p_{1-2}=0,5$, $p_{1-3}=0,7$ $p_{2-3}=0,2$
Холестерин, (ммоль/л)	5,2–6,2	4,9 (3,8- 5,0)	4,4 (4,2-5,0)	4,4 (3,9-4,8)	$p_{1-2}=0,4$, $p_{1-3}=0,9$ $p_{2-3}=0,6$
ЛПВП, (ммоль/л)	>1,3	1,4 (1,2-1,8)	1,5 (1,2-1,6)	1,4 (1,3-1,6)	$p_{1-2}=0,8$, $p_{1-3}=0,7$ $p_{2-3}=1,0$
ЛПОНП (ммоль/л)	0,26–1,4	0,3 (0,3-0,5)	0,4 (0,3-0,4)	0,3 (0,3-0,4)	$p_{1-2}=0,06$, $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=0,01$
ЛПНП, (ммоль/л)	<3	2,6 (1,9-3,1)	2,6 (2,4-3,0)	2,5 (2,1-3)	$p_{1-2}=0,7$, $p_{1-3}=0,8$ $p_{2-3}=0,5$
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)	$p_{1-2}=0,05$, $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
IL-4 (пг/мл)	0–6	5,4 (4,8- 5,4)	5,2 (4,8-5,9)	4,9 (3,2-6,8)	$p_{1-2}=0,7$, $p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=0,6$
IL-6 (пг/мл)	1–10	1,3 (0,5- 4,6)	1,8 (0,2-2,3)	1,0 (0,6-2)	$p_{1-2}=1,0$, $p_{1-3}=0,3$ $p_{2-3}=0,4$
IL-10 (пг/мл)	0–31	4,4 (0,01- 7,1)	3,9 (0,01-6,9)	1,8 (0,01-8,7)	$p_{1-2}=0,9$, $p_{1-3}=0,8$ $p_{2-3}=0,8$
TGF- β_1 (нг/мл)	0-37,7	30,93 (24,06-39,2)	38,32 (30,36-45,2)	29,86 (24,39-34,2)	$p_{1-2}=0,03$, $p_{1-3}=0,2$ $p_{2-3}<0,001$

Примечание: данные представлены медианой с квантилями Me (Q25; Q75), сравнение данных проведено по U-критерию Манна-Уитни.

Сравнительный анализ исследуемых показателей, относительно их значений при нормотрофических рубцах (контрольная группа), выявил в группе с гипертрофическими рубцами увеличение палочкоядерных (Пя) нейтрофилов в 1,5 раза, а в группе с келоидными рубцами – увеличение в 1,2 раза Ся-нейтрофилов и небольшое уменьшение (в 1,1 раза) числа лимфоцитов. Между собой эти клинические группы отличались только по количеству Пя-нейтрофилов. Из этих данных следует, что у пациенток обеих групп еще остается воспалительная реакция нейтрофилов на повреждение. При этом численность утраченных нейтрофилов при гипертрофических рубцах продолжает восстанавливаться, а при келоидных рубцах реакция красного костного мозга заметно снижена (или отсутствует) не только на утрату нейтрофилов, но и на восстановление нормальной численности лимфоцитов в крови.

Морфологические данные подтверждают незавершенность острых явлений воспаления в ткани сформированного гипертрофического рубца, т.к. в составе периваскулярной инфильтрации встречаются нейтрофилы, в том числе Пя (Рисунок 7а). В ткани келоидного рубца нейтрофилы отсутствуют, в том числе в периваскулярной инфильтрации, которая состоит исключительно из мононуклеарных клеток, в основном, лимфоцитов (Рисунок 7б).

Аналогичные данные приводятся и другими авторами [28, 31], которые, кроме того, обращают внимание на немногочисленность макрофагов в клеточных инфильтратах келоидной ткани, подчеркивая, что ослабление макрофагальной реакции является одним из факторов патологической регенерации. На основании обзора литературы F.M. Ghazawi, R. Zargham et al [116] считают вероятным, что постоянное присутствие иммунных клеток способствует образованию келоидов.

В гормональном профиле у пациенток обеих клинических групп общим значимым изменением было существенное снижение уровня кортизола. Так, уровень кортизола снижен при гипертрофических рубцах в 1,5 раза, а при келоидных рубцах в 1,8 раза и сочетается со сниженным уровнем пролактина

(Таблица 4), который вместе с кортизолом участвует в реакции адаптации, противодействуя иммуносупрессивным эффектам $TGF-\beta_1$, $TNF-\alpha$ и глюкокортикоидов [11].

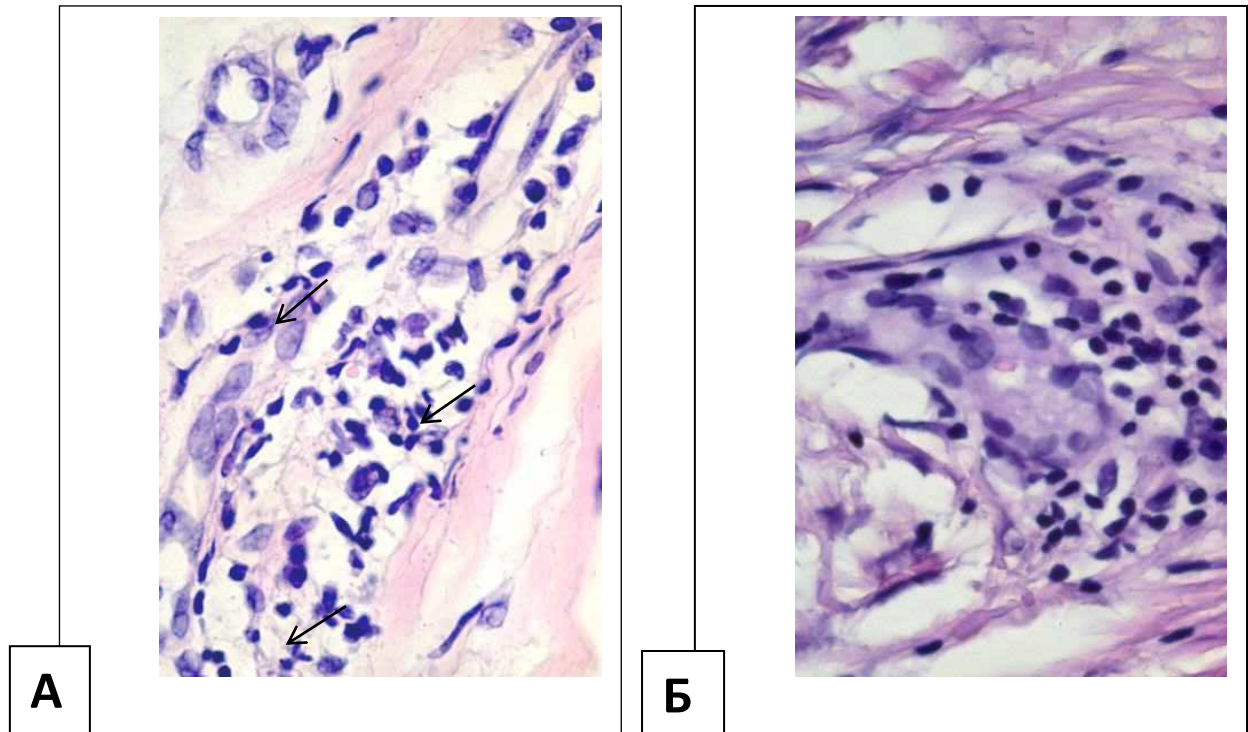


Рисунок 7. Клеточный состав периваскулярной инфильтрации в ткани гипертрофического (А, нейтрофилы указаны стрелками) и келоидного (Б, преобладание лимфоцитов) рубцов. Окраска гематоксилин-эозином. Ок.10, об.100.

В литературе приведено множество данных о важном регуляторном значении кортизола, которое проявляется в его ведущей роли в стресс-реакции, в противовоспалительном и иммуносупрессивном влиянии, тормозящем действию на пролиферацию и дифференцировку фибробластов, их синтетическую активность [6, 14]. Противовоспалительному действию кортизола может содействовать способность глюкокортикоидов подавлять синтез $TNF-\alpha$ активированными моноцитами / макрофагами [231]. Соответственно, регистрируемый нами сниженный уровень кортизола, по-видимому, может приводить к растормаживанию его супрессивного действия на фибробласты, повышению их метаболизма, подвижности и синтетической

активности [11]. По данным современных авторов [211], эти эффекты глюкокортикоидов осуществляются за счет подавления продукции TGF- β_1 , IGF-1 и эндогенного фактора роста эндотелия сосудов. Этот механизм действия глюкокортикоидов частично подтвержден нашими данными, которые указывают на сопряжение сниженного уровня кортизола с повышенным уровнем TGF- β_1 в группе с гипертрофическими рубцами. В группе с келоидными рубцами не обнаружено повышения сывороточного уровня TGF- β_1 , несмотря на более глубокое снижение уровня кортизола.

Еще одним механизмом провоспалительного действия сниженной концентрации кортизола, как указывают данные литературы, может быть активация образования из тестостерона эстрогенов, которые, через факторы роста и непосредственно, стимулируют ангиогенез, пролиферацию и дифференцировку фибробластов, вызывая их гипертрофию и усиление синтеза коллагена [23, 49]. Этот провоспалительный механизм, как установили M. Schmidt, C. Renner, G. Löffler [220], заключается в том, что низкий уровень кортизола (0,1 мкМ) продолжает поддерживать глюкокортикоид-зависимую индукцию ароматазы, так как одновременно снижает концентрацию прогестерона, необходимого для эффективного ингибирования ароматазы. В нашем исследовании у пациенток с гипертрофическими и келоидными рубцами этот механизм не проявился, хотя в обеих группах выявлены изменения в системе половых гормонов.

В группе с гипертрофическими рубцами концентрации эстрадиола и тестостерона оказались статистически значимо снижены (уровень эстрадиола в малой степени, а тестостерона – в 1,46 раза) на фоне повышенной концентрации ФСГ и нормального уровня ЛГ. Эти данные могут указывать на недостаточность функций, секретирующих тестостерон клеток – интерстициальных клеток теки фолликулов или клеток коры надпочечников. Появляется основание для предположения о том, что при низком уровне тестостерона у женщин с гипертрофическими рубцами ослабляется тормозящее действие этого гормона на заживление ран [118]. В группе с келоидными

рубцами сывороточные концентрации тестостерона, эстрадиола и ФСГ были нормальными, но уровень ЛГ снижен в 1,6 раза. Эти данные отражают лишь начальные изменения в системе тестостерона.

Изменение в крови уровня СТГ зарегистрировано только при келоидных рубцах, где его концентрация увеличена в 1,9 раза. СТГ, как известно, осуществляет свои эффекты через инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), который вырабатывается клетками печени [24], а также макрофагами и фибробластами [239]. Соответственно, повышение уровня СТГ может приводить к увеличению синтеза в печени IGF-1, выполняющего важные функции в регуляции пролиферации фибробластов в соединительной ткани [106]. По данным ряда авторов [115, 131, 240], этот цитокин может стимулировать по альтернативным сигнальным путям выработку TGF- β_1 , который способен усиливать в рубце синтез ключевых компонентов внеклеточного матрикса (коллагена типа I и III) и активировать трансформацию фибробластов в миофибробласты. Перечисленные факты свидетельствуют о том, что повышенный уровень СТГ прямо или опосредованно может принимать участие в формировании келоида.

Таким образом, у обследуемых пациенток выявляется эндокринный дисбаланс, общим признаком которого является сниженный уровень кортизола. На этом фоне гипертрофические рубцы сопровождаются низким уровнем тестостерона, а келоидные рубцы – высоким уровнем СТГ, что создает условия для формирования этих патологических рубцов.

Результаты анализа цитокинового профиля установили у пациентов с гипертрофическими рубцами снижение сывороточного уровня TNF- α в 1,3 раза, а при келоидных рубцах – его повышение в 1,5 раза. TNF- α синтезируется активированными макрофагами, нейтрофилами и кератиноцитами. Он является многофункциональным провоспалительным цитокином и играет роль не только эффекторного медиатора цитотоксичности, обеспечивая гибель злокачественных клеток-мишеней, но и принимает участие в регуляции различных физиологических и патологических процессов в организме.

Наиболее обосновано мнение о ключевой роли TNF- α в развитии воспалительной реакции и иммунного ответа и его участии в регуляции всех звеньев защитных процессов. В процессе воспаления TNF- α влияет на интенсивность острофазного ответа и вторичной альтерации ткани путем стимуляции адгезии нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов к эндотелиальным клеткам сосудов. В репаративную фазу воспаления этот цитокин контролирует миграцию кератиноцитов, регулирует пролиферацию и апоптоз эндотелиальных клеток и фибробластов, влияет на выработку коллагена и ремоделирование рубца с помощью металлопротеиназ (MMPs-2) [17]. Кроме того, TNF- α активирует продукцию фибробластами IL-6, IL-8, IL-1 β , коллагена и фибронектина, GM-КСФ, ПГЕ₂ и Mn-супероксид-исмутазы, обеспечивающей защиту клеток от повреждающего действия супероксида [10]. Известно, что указанные эффекты TNF- α реализуются через два типа клеточных рецепторов TNFR₁ и TNFR₂ и сигнальный путь NF- κ B, который индуцируется IL-6, IL-8, IL-18, хемокинами, синтазой оксида азота, циклооксигеназой-2 и 5-липоксигеназой и др. медиаторами воспаления [35].

С учетом этих данных представляется вероятным предположение о том, что при гипертрофических рубцах следствием сниженного уровня TNF- α может быть функциональная недостаточность клеток, участвующих в воспалении, и связанная с этим пролонгация очаговых проявлений нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации (Рисунок 7), которая, по механизмам ауторегуляции воспаления, продлевает процессы фиброобразования и созревания рубца.

Таким образом, есть основание полагать, что формирование гипертрофических рубцов происходит на фоне депрессии регуляции клеточных функций, опосредованной TNF- α , что подтверждается сниженным, по нашим данным, содержанием в крови TNF- α , а также исследованиями ряда авторов [242].

При келоидных рубцах уровень TNF- α , наоборот, повышен, что может быть связано с низким содержанием кортизола и пролактина в крови и,

вследствие этого, растормаживанием выработки TNF- α макрофагами и фибробластами [231]. Вероятно, именно повышение концентрации TNF- α является одним из условий формирования келоидного рубца, т.к. TNF- α в больших дозах может оказывать патогенное влияние на рубцовую ткань. К аналогичному выводу о значении TNF- α в развитии келоидных рубцов пришли R.L. Mc Cauley, Y. Chora et al [174], изучившие цитокиновый спектр у пациентов с келоидными рубцами. Один из механизмов патогенного действия TNF- α на рубцевание раскрыт в недавних исследованиях Q. Li, F. Cheng et al [158]. Авторы показали, что этот цитокин способен провоцировать дисплазию рубцовой ткани путем гиперактивации пролиферации фибробластов на фоне экспрессии в них антиапоптотических генов через сигнальный путь NF- κ B (ядерный фактор транскрипции). Другими авторами [122] установлено, что TNF- α может подавлять продукцию миофибробластами фактора роста TGF- β_1 , который является основным стимулятором выработки коллагена [202]. Эта закономерность подтверждена и нашими данными, которые показали, что при гипертрофических рубцах на фоне сниженного уровня TNF- α наблюдается повышенный сывороточный уровень TGF- β_1 , тогда как при келоидных рубцах повышенный уровень TNF- α , по-видимому, удерживает TGF- β_1 на уровне контроля.

Из полученных результатов, характеризующих цитокиновый профиль, выделяются особенности условий формирования патологических рубцов: 1) гипертрофические рубцы формируются на фоне депрессии регуляторных влияний TNF- α и активации профиброзных эффектов TGF- β_1 ; 2) келоидные рубцы формируются на фоне патогенных влияний повышенного уровня TNF- α .

В сумме полученные данные указывают на разные условия для формирования гипертрофических и келоидных рубцов.

Гипертрофические рубцы формируются в условиях ослабления центральных регуляторных влияний, на что указывают: 1 – отсутствие активации надпочечников (сниженный уровень кортизола) как главного звена адаптационной реакции; 2 – снижение регуляторных влияний половых

стероидов (уменьшение их концентрации в крови); 3 – смещение баланса между провоспалительными и профиброзными влияниями на процесс рубцевания в сторону преобладания последних (сниженный уровень TNF- α и повышенный уровень TGF- β_1). Вероятно, вследствие этого возникает дисбаланс между механизмами центральной регуляции и ауторегуляции процессов фиброобразования и ремоделирования рубца, приводящий, в конечном итоге, к избыточному фиброобразованию и формированию гипертрофического рубца.

Келоидные рубцы, в отличие от гипертрофических, формируются в условиях резкого дисбаланса регуляторных влияний. Это выражается в низких уровнях в крови кортизола и пролактина, в избыточной концентрации СТГ, в повышенной экспрессии провоспалительного цитокинового звена (увеличение уровня TNF- α). Такие изменения показателей крови способны, по-видимому, длительно поддерживать патологическое рубцевание с образованием келоида.

3.1.3. Дискриминантный анализ групповых отличий по показателям крови и регрессионный анализ их взаимосвязей у пациентов исследуемых групп

Проведен многофакторный дискриминантный анализ [16], с помощью которого оценивалась точность группирования для каждой группы, выявлялись наиболее информативные показатели, определяющие отличительные характеристики показателей крови в группах пациенток с нормотрофическими (НР), гипертрофическими рубцами (ГР) и келоидными рубцами (КР), вклад этих показателей в разделение групп, а также описывалась взаимосвязь признаков в каждой клинической группе.

Сопоставление группирования пациенток (т. е. точности диагностики типа рубца) проведено по клиническим критериям и измененным показателям крови. Установлено, что 2-ой способ группирования соответствует 1-му способу в группе с НР на 80%, с ГР – на 80%, с КР – на 86,7%. Суммарный

показатель соответствия группирования по клиническим признакам составил 97,7% по показателям крови 82,2%.

Выявлена совокупность наиболее информативных показателей, которые определяют различия между исследуемыми группами (Таблица 5).

Таблица 5 – Совокупность наиболее информативных показателей для дискриминации групп с разными типами рубцов

Итоги анализа дискриминантных функций между группами с нормотрофическими, гипертрофическими и келоидными рубцами Лямбда Уилкса: 0,22, F (14,16)= 12,872 p<0,001			
Признаки	% вклада	F-критерий Фишера	p-уровень
Кортизол	37	28,4	<0,001
TNF- α	21	16,01	<0,001
Тестостерон	19	14,5	<0,001
Ся-нейтрофилы	5	4,1	0,02
ФСГ	7	5,5	0,005
СТГ	6	4,6	0,01
TGF- β_1	5	3,6	0,03

Примечание: Lambda Уилкса = 0,224 свидетельствует о хорошей дискриминации (значение статистики Уилкса близкое к 1 свидетельствует о плохой дискриминации). Уровень значимости F (14,16) =12,872 p<0,001 позволяет сделать вывод об адекватности построенной модели реальному процессу.

По данным, представленным в таблице, видно, что выявленные показатели крови, наиболее информативные в разделении пациенток на три группы, относятся к двум системам регуляции процесса рубцевания: эндокринной системе (кортизол, тестостерон, ФСГ и СТГ) и провоспалительным механизмам (TNF- α , Ся-нейтрофилы, TGF- β_1). При этом оказалось, что суммарный вклад этих двух систем неравноценен и составляет 69% для эндокринной системы и 31% для провоспалительных механизмов рубцевания. Необходимо подчеркнуть, что ролевая и весовая значимость отдельных показателей неодинакова.

Максимальный вклад (37%) в отличие между контрольной и исследуемыми группами вносит изменение концентрации кортизола в крови, что говорит о различиях в состоянии адаптационных систем и степени влияния

кортизола на процесс рубцевания у пациенток разных групп. Второе место по значимости (21%) принадлежит количеству в крови TNF- α – провоспалительного цитокина с наиболее широким спектром действия. На третьем месте оказалась концентрация в крови тестостерона (19%), влияющего не только на продукцию эстрогенов, но и на коллагеногенез. Остальные показатели (количество Ся-нейтрофилов, уровень СТГ, ФСГ и TGF- β_1) вносят меньшую лепту (по 5–7%) в разделение трех групп. Вклад выявленных признаков в разделение групп и различия между группами еще конкретнее проявляются при расчете уравнений линейных классификационных функций (ЛКФ) и их конечных значений для каждой исследуемой группы: ЛКФ₁ – для нормотрофических рубцов, ЛКФ₂ – для гипертрофических рубцов, ЛКФ₃ – для келоидных рубцов.

$$\text{ЛКФ}_1 = -18,9 + 0,01 \times \text{Крт} + 1,6 \times \text{TNF-}\alpha + 2,7 \times \text{Тс} + 2,3 \times \text{Ся} + 1,8 \times \text{ФСГ} + 0,2 \times \text{СТГ} + 0,1 \times \text{TGF-}\beta_1$$

$$\text{ЛКФ}_2 = -21,4 + 0,0002 \times \text{Крт} + 0,7 \times \text{TNF-}\alpha + 2,2 \times \text{Тс} + 3,5 \times \text{Ся} + 2,4 \times \text{ФСГ} + 0,4 \times \text{СТГ} + 0,2 \times \text{TGF-}\beta_1$$

$$\text{ЛКФ}_3 = -24,8 - 0,009 \times \text{Крт} + 2,6 \times \text{TNF-}\alpha + 5,1 \times \text{Тс} + 2,7 \times \text{Ся} + 2,4 \times \text{ФСГ} + 0,6 \times \text{СТГ} + 0,17 \times \text{TGF-}\beta_1$$

Уравнения ЛКФ могут быть использованы для определения принадлежности пациента к той или иной группе.

Кроме уравнений ЛКФ, выявленные наиболее информативные показатели крови могут быть описаны уравнениями канонических величин, в которых все представленные функции являются независимыми (ортогональными), и их вклад в разделение совокупностей не перекрывается, что хорошо видно на поточечном графике (Рисунок 8).

Сравнение каждой группы с патологическими рубцами с контрольной группой с помощью парного дискриминантного анализа описывают следующие канонические уравнения:

- для пациенток с гипертрофическими рубцами:

$$K_{1-2} = 1,7 + 0,006 \times K_{рт} - 0,56 \times \text{TNF-}\alpha - 1,0 \times T_c + 0,01 \times C_{я} - 0,14 \times \text{ФСГ} - 0,1 \times \text{СТГ} + 0,002 \times \text{TGF-}\beta_1;$$

– для пациенток с келоидными рубцами:

$$K_{1-3} = -0,97 - 0,004 \times K_{рт} - 0,5 \times \text{TNF-}\alpha - 0,4 \times T_c + 0,6 \times \text{Ся-нейтрофилы} + 0,3 \times \text{ФСГ} + 0,05 \times \text{СТГ} + 0,03 \times \text{TGF-}\beta_1.$$

Дискриминация групп с гипертрофическим и келоидными рубцами описана уравнением канонических величин:

$$K_{2-3} = 1,8 - 0,7 \times \text{TNF-}\alpha - 1,0 \times T_c + 0,005 \times K_{рт}.$$

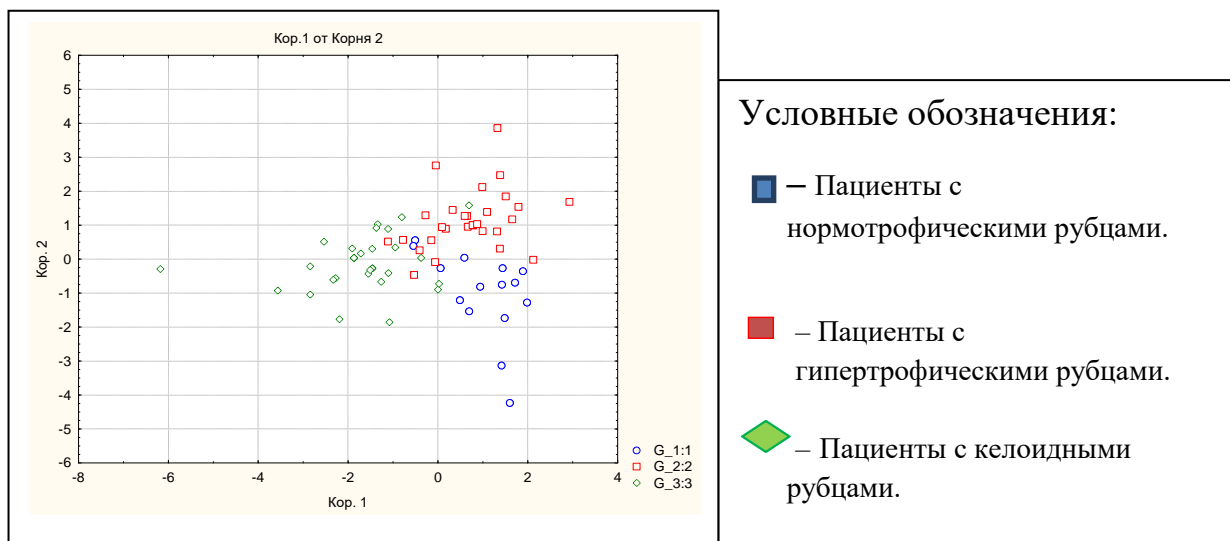


Рисунок 8. Поточечный график распределения пациентов трех групп в зависимости от значения канонической величины.

В разделении указанных групп наиболее значимыми являются три показателя: TNF- α , тестостерон и кортизол (Таблица 6). При этом максимальный вклад в разделение групп вносит TNF- α (48,5%), что связано со снижением его уровня в 1,3 раза в группе с гипертрофическими рубцами и увеличением в 1,5 раза в группе с келоидными рубцами.

Второе место по величине вклада занимает половой гормон тестостерон. Уровень этого гормона снижен в 1,3 раза только у пациенток с гипертрофическими рубцами, а у пациенток с келоидными рубцами его концентрация не отличается от контрольной. Вклад кортизола в разделение

групп менее значительный, так как его уровень снижен у пациенток обеих групп, что указывает на ослабление адаптационных реакций у всех пациенток с патологическими рубцами, особенно в группе с келоидными рубцами.

Таблица 6 – Информативные показатели для дискриминации групп с гипертрофическими и келоидными рубцами

Итоги анализа дискриминантных функций между группами с гипертрофическими и келоидными рубцами (соответствие группирования 88%). Лямбда Уилкса: 0,45, F (3,56)=22,564 p<0,001			
Признаки	% вклада	F-критерий Фишера	p-уровень
TNF-α	48,5	26,4	<0,001
Тестостерон	34,1	18,6	<0,001
Кортизол	17,4	9,5	0,003

Учитывая, что TNF-α, тестостерон и кортизол представлены во всех полученных канонических уравнениях, их можно, вероятно, считать ключевыми показателями для дифференциации гипертрофических и келоидных рубцов.

Для выяснения взаимосвязей показателей крови, включенных в канонические уравнения (K_{1-2} , K_{1-3} и K_{2-3}), друг с другом и с другими измененными показателями крови проведен регрессионный анализ. При этом каждый показатель, изменившийся статистически значимо, последовательно выбирался в качестве зависимой переменной, остальные показатели были независимыми переменными. В полученных уравнениях множественной регрессии приняты следующие сокращения: лимфоциты – Лим, пролактин – Прл, эстрадиол – Эс, тестостерон – Тс, кортизол – Крт.

Получены следующие уравнения множественной регрессии:

– для нормотрофических рубцов:

$$\text{ОПР (гр.1)} = 0,004 \times \text{Прл} + 0,2 \times \text{Ся} - 0,002 \times \text{Крт} + 2,0 \times \text{Эс} - 0,04 \times \text{ФСГ} + 0,2 \times \text{Лим} - 1,6 \times \text{Пя} \quad (R^2=0,99, p<0,001).$$

$$\text{Крт (гр. 1)} = 125,4 \times \text{Тс} + 0,5 \times \text{Прл} + 65,8 \times \text{TNF-}\alpha - 82 \times \text{СТГ} \quad (R^2=0,96, p<0,001)$$

$$\text{Тс (гр.1)} = 0,003 \times \text{Крт} + 0,5 \times \text{Ся} - 0,4 \times \text{TNF-}\alpha \quad (R^2=0,94, p<0,001)$$

$$\text{TNF-}\alpha \text{ (гр. 1)} = +0,91 \times \text{Лим} + 2,4 \times \text{Эс} - 0,3 \times \text{Тс} \text{ (R}^2=0,91, p < 0,001)$$

$$\text{СТГ (гр.1)} = 4,1 \times \text{Эс} - 0,2 \times \text{ЛГ} + 0,002 \times \text{Прл} - 0,002 \times \text{Крт} + 0,3 \times \text{Тс} - 0,00001 \times \text{TGF-}\beta_1 \text{ (R}^2=0,92, p < 0,001).$$

$$\text{ФСГ (гр.1)} = 11,9 \times \text{Эс} + 11,3 \times \text{Пя} \text{ (R}^2=0,9, p < 0,001)$$

$$\text{Ся (гр. 1)} = 0,00003 \times \text{TGF-}\beta + 0,4 \times \text{TNF-}\alpha + 0,4 \times \text{Тс} \text{ (R}^2=0,97, p < 0,001)$$

$$\text{TGF-}\beta_1 \text{ (гр1)} = +11,3 \times \text{Ся} - 7,3 \times \text{TNF-}\alpha + 9,5 \times \text{Лим} - 62,7 \times \text{Пя} \text{ (R}^2= 0,94, p < 0,001)$$

– для гипертрофических рубцов:

$$\text{ОПР (гр.2)} = 1,8 \times \text{Тс} + 5,6 \times \text{Эс} \text{ (R}^2=0,9, p < 0,001).$$

$$h_{\text{mm}} \text{ (гр.2)} = 0,04 \text{ ФСГ} + 0,06 \text{ СТГ} + 0,000006 \text{ TGF-}\beta \text{ (R}^2=0,96, p < 0,001)$$

$$\text{Крт (гр.2)} = 40,5 \times \text{ФСГ} + 87,6 \times \text{Тс} \text{ (R}^2=0,95, p < 0,001).$$

$$\text{Тс (гр.2)} = 0,002 \times \text{Крт} + 0,16 \times \text{Ся} \text{ (R}^2=0,9, p < 0,001).$$

$$\text{TNF-}\alpha \text{ (гр. 2)} = +0,25 \times \text{ФСГ} + 0,004 \times \text{Прл} - 0,73 \times \text{Лим} \text{ (R}^2= 0,85, p < 0,001)$$

$$\text{СТГ (гр.2)} = 5,7 \times \text{Эс} \text{ (R}^2=0,6, p < 0,001)$$

$$\text{ФСГ (гр.2)} = 0,01 \times \text{Крт} + 0,6 \times \text{TNF-}\alpha + 0,3 \times \text{ЛГ} \text{ (R}^2=0,95, p < 0,001)$$

$$\text{Ся (гр.2)} = 17,9 \times \text{Пя} + 0,004 \times \text{Крт} \text{ (R}^2=0,91, p < 0,001)$$

$$\text{TGF-}\beta_1 \text{ (гр2)} = +12145,4 \times \text{Лим} + 47,5 \times \text{Крт} \text{ (R}^2= 0,86, p < 0,001)$$

– для келоидных рубцов:

$$\text{ОПР (гр.3)} = 1,6 \times \text{Ся} + 0,8 \times \text{ФСГ} \text{ (R}^2=0,95, p < 0,001)$$

$$h_{\text{mm}} \text{ (гр.3)} = 0,9 \times \text{Лим} + 0,3 \times \text{ФСГ} \text{ (R}^2=0,88, p < 0,001)$$

$$\text{Крт (гр. 3)} = 0,007 \times \text{TGF-}\beta_1 + 50,4 \times \text{Тс} \text{ (R}^2=0,92, p < 0,001)$$

$$\text{Тс (гр. 3)} = 0,4 \times \text{Ся} + 0,003 \times \text{Крт} \text{ (R}^2=0,88, p < 0,001)$$

$$\text{TNF-}\alpha \text{ (гр. 3)} = +11,0 \times \text{Ся} \text{ (R}^2=0,94, p < 0,001)$$

$$\text{СТГ (гр.3)} = 1,3 \times \text{TNF-}\alpha \text{ (R}^2=0,4, p < 0,001)$$

$$\text{ФСГ (гр.3)} = 0,009 \times \text{Прл} + 25,3 \times \text{Пя} + 0,3 \times \text{ЛГ} \text{ (R}^2=0,96, p < 0,001)$$

$$\text{Ся (гр.3)} = 0,3 \times \text{Лим} + 0,5 \times \text{Тс} + 0,2 \times \text{TNF-}\alpha \text{ (R}^2=0,97, p < 0,001)$$

$$\text{TGF-}\beta_1 \text{ (гр3)} = +4741 \times \text{Ся} + 37,8 \times \text{Крт} \text{ (R}^2= 0,94, p < 0,001)$$

Для обобщения представленных результатов для каждой группы пациенток составлены схемы (Рисунки 9, 10, 11), в которых интегрированы результаты регрессионного анализа (все перечисленные корреляционные связи) и изменения величин ключевых показателей крови.

Из схемы, представленной на рисунке 9, видно, что при нормотрофических рубцах выявляется 32 корреляционных связи между изучаемыми показателями. Из них обратных связей всего 11 – 2 двусторонних (Крт–СТГ и Тс–TNF- α) и 7 односторонних. Остальные связи прямые, среди них 3 двусторонние (Тс–Ся-нейтрофилы, TGF- β_1 –Ся-нейтрофилы и Крт–Тс).

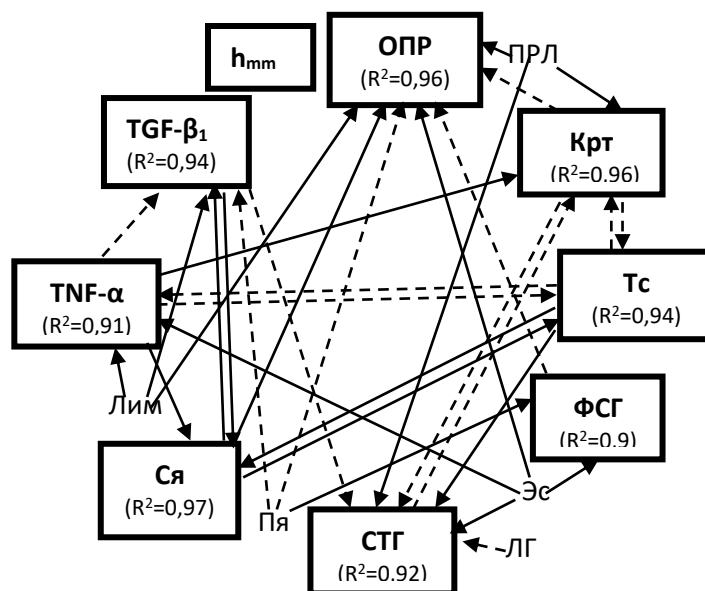


Рисунок 9. Схема множественных корреляционных связей наиболее информативных показателей у пациенток с нормотрофическими рубцами. Обозначения: сплошная стрелка – прямая связь, пунктирная стрелка – обратная связь. В рамку заключены показатели канонического уравнения с коэффициентом детерминации R^2 .

Выявленные взаимосвязи подтверждаются данными литературы. Так, обратная взаимосвязь между Тс и TNF- α описана в работе V.E. Bianchi [61], который показал, что Тс ингибирует производство и эффекты провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 и TNF- α . В клинических исследованиях N.V. Mohamad et al [181] установили, что дефицит тестостерона у больных с ишемической болезнью сердца, раком простаты и сахарным диабетом был связан с увеличением провоспалительных цитокинов. С другой стороны, TNF- α оказывает, по нашим данным, прямое влияние на уровень Крт,

что подтверждено данными литературы. I.V. Mikhaylova et al [178] показали, что TNF- α поддерживает базальную продукцию кортизола, а в высокой концентрации снижает ее, подавляя жизнеспособность клеток коры надпочечников.

Прямая взаимосвязь Тс и Крт продемонстрирована В.В. Еременко и соавторами [7], а также К. К. Brownlee, A.W. Moore, A. C. Mackney [69]. Авторы объясняли эту корреляцию тем, что тестостерон и кортизол образуются в надпочечниках последовательно в одном и том же каскаде реакций.

Об обратной взаимосвязи Крт и СТГ свидетельствуют многие работы. В нескольких исследованиях *in vivo* и *ex vivo* показано, что система СТГ–IGF-1 подавляет экспрессию и активность 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы 1 типа в жировых тканях и печени, что приводит к снижению локального восстановления концентрации кортизола [36]. M. Karamouti et al, [140], G. Mazziotti et al [173] ссылаются на традиционную гипотезу: хронически повышенный уровень глюкокортикоидных гормонов подавляет секрецию гормона роста.

Прямая корреляция Тс и Ся-нейтрофилов подтверждается результатами терапии тестостероном, которая увеличивала количество циркулирующих нейтрофилов и моноцитов, но не изменяла количество других лейкоцитов [109]. Также подтверждается двухсторонняя прямая связь между TGF- β и Ся-нейтрофилами. В своих исследованиях *in vitro* M. Lagraoui, L. Gagnon доказали, что TGF- β_1 способен привлекать и активировать нейтрофилы в очагах воспаления и повышать их выживаемость [150]. H.W. Chu, J. Trudeau et al установили, что нейтрофилы могут экспрессировать и высвобождать TGF- β_1 с целью привлечения его в процесс ремоделирования тканей [78]

Наиболее зависимыми оказались два показателя – ОПР, отражающий клиническое состояние рубца (7 связей), и СТГ, обладающий ростовым и фиброгенным эффектами (6 связей).

Необходимо подчеркнуть, что все выявленные корреляции заключены в замкнутые цепи (Таблица 7), которые укрепляют, придают прочность и

стабилизируют функциональную систему регуляции нормотрофического рубца. ОПР замыкает самое большое количество цепей взаимосвязей (20). На остальные исследуемые показатели замыкается по 6–7 цепей.

Такая высокая плотность перекрестных и замкнутых корреляций свидетельствует об устойчивости сложившейся функциональной системы, которая обеспечила формирование и ремоделирование нормотрофического рубца. В целом, представленная схема отражает тесное и адекватное (сбалансированное) взаимодействие эндокринной и иммунной систем, а также системы крови при формировании и ремоделировании нормотрофического рубца.

На рисунке 10 представлены корреляционные схемы двух групп – с нормотрофическими и гипертрофическими рубцами. Самым заметным отличием при гипертрофических рубцах является уменьшение почти вдвое числа взаимосвязей между исследуемыми показателями и абсолютное преобладание прямых связей, что демонстрирует рассогласование регуляторных влияний и снижение устойчивости функциональной системы рубца. Особого внимания заслуживает ряд фактов, отличающих гипертрофические рубцы от нормотрофических. Для клинических показателей гипертрофических рубцов выявлено значительно меньшее количество корреляционных связей с показателями крови: для ОПР 2 связи (в контроле 7), для h_{mm} 3 связи. В отличие от контроля, на высоту гипертрофического рубца (h_{mm}) оказывают влияние два профиброзных фактора – TGF- β_1 и СТГ. TNF- α утратил связи со стероидными гормонами, которые контролировали его баланс в контроле: Эс поддерживал, а Тс ограничивал его уровень. В этих условиях уровень TNF- α оказался ниже контрольного в 1,3 раза, что указывает на ослабление влияний цитокинов на процесс ремоделирования рубца. Сохраняется двусторонняя взаимосвязь Крт и Тс, но концентрация этих гормонов снижена, что может быть связано с потерей прямого влияния TNF- α на Крт. При этом, несмотря на снижение уровня Крт и Тс, эти гормоны включены в замкнутую цепь взаимосвязей Крт–Ся–Тс–Крт.

Таблица 7 – Замкнутые цепи взаимосвязей между клиническими показателями нормотрофического рубца и системными факторами

Начальный показатель цепи	Цепь взаимосвязей	Конечный показатель цепи
ОПР	- ПЯ – ФСГ –	ОПР
	- ЭС – ФСГ –	
	- КРТ – ПРЛ –	
	-Лим-TNF α -СЯ-	
	-СЯ-ТС-КРТ-(ПРЛ-)	
	-СЯ-TGF β_1 -СТГ-КРТ-	
	- Лим-TNF α -КРТ-(ПРЛ-)	
	-СЯ-TGF β_1 -СТГ-ЭС-(ФСГ-)	
	-Лим-TNF α -СЯ-ТС-КРТ-(ПРЛ-)	
	-СЯ-TGF β_1 -СТГ-ТС-КРТ-(ПРЛ-)	
	-Лим-TNF α -СЯ-TGF β_1 -СТГ-КРТ-	
	-Лим-TNF α -СЯ-TGF β_1 -СТГ-ЭС-(ФСГ-)	
- Лим- TNF α - СЯ- TGF β_1 - СТГ- ТС- КРТ- (ПРЛ-)		
СТГ	-КРТ-ПРЛ-	СТГ
	-ТС-СЯ-TGF β_1 -	
	-ТС-КРТ-(ПРЛ-)	
	-ТС-TNF α -СЯ-TGF β -	
	-ЭС- TNF α -СЯ-TGF β -	
	-ТС-КРТ-TNF α -СЯ-TGF β_1 -	
TNF α	-ТС-КРТ-	TNF α
	-СЯ-TGF β_1 -	
	-Лим-TGF β_1 -	
	-СЯ-ТС-(КРТ-)	
	-СЯ-TGF β_1 -СТГ-ТС-	
	-СЯ-TGF β_1 -СТГ-ЭС-	
	-СЯ-TGF β_1 -СТГ-ТС-КРТ-	
ТС	-TNF α -СЯ-	ТС
	-КРТ-ПРЛ-СТГ-	
	-СЯ-TGF β_1 -СТГ-	
	-КРТ-TNF α -(СЯ-)	
	-TNF α -СЯ-TGF β_1 -СТГ-	
	-КРТ-TNF α -СЯ-TGF β_1 -СТГ-	
КРТ	-СТГ-ТС-	КРТ
	-TNF α -СЯ-ТС-	
	-ПРЛ-СТГ-(ТС-)	
	-TNF α -СЯ-TGF β_1 -СТГ-(ТС-)	
СЯ-нейтрофилы	-ТС-TNF α -	СЯ-нейтрофилы
	-ТС-КРТ-TNF α -	
	-TGF β_1 -СТГ-ТС-	
	-TGF β_1 -СТГ-ТС-TNF α -	
	-TGF β_1 -СТГ-ЭС-TNF α -	
-TGF β_1 -СТГ-ТС-КРТ-TNF α -		

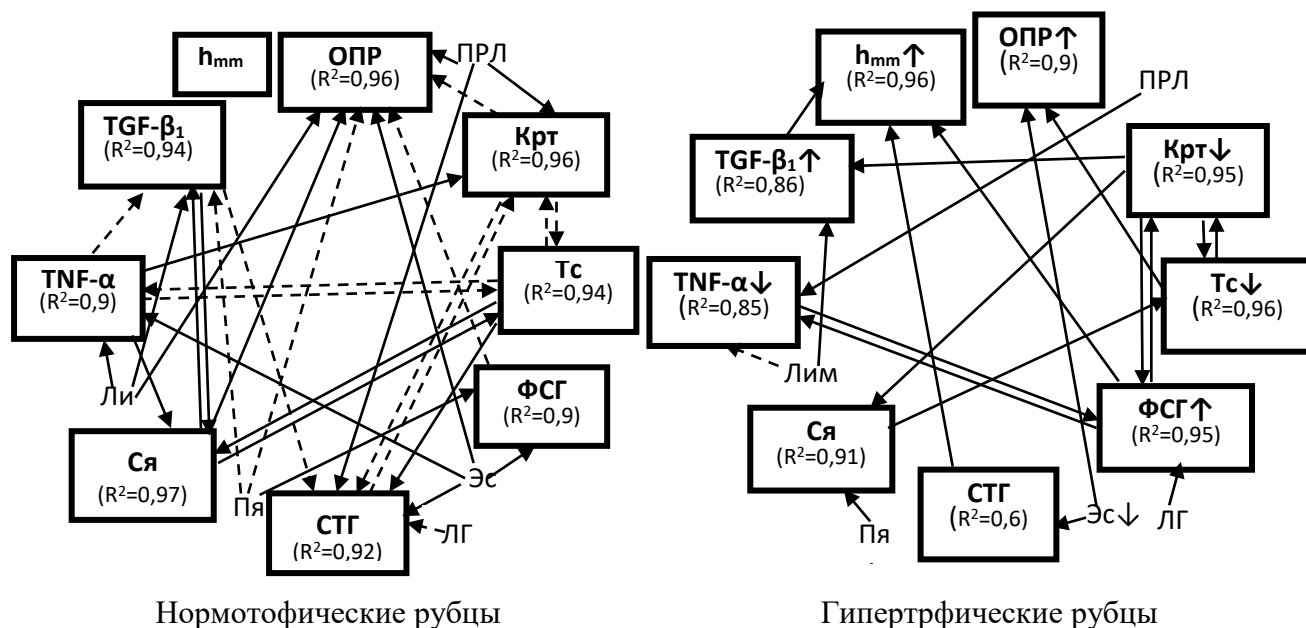


Рисунок 10. Схема множественных корреляционных связей наиболее информативных показателей у пациенток с гипертрофическими рубцами. Обозначения: сплошная стрелка – прямая связь, пунктирная стрелка – обратная связь. В рамку заключены показатели канонического уравнения с обозначением их повышения (\uparrow) или понижения (\downarrow) и коэффициентом детерминации R^2 .

Сниженный уровень $TNF-\alpha$ теряет лимитирующее влияние на эффекты профиброзного цитокина $TGF-\beta_1$, что сопровождается увеличением концентрации последнего. Повышенная концентрация $TGF-\beta_1$ сохраняет прямую корреляцию с лимфоцитами и приобретает прямую зависимость от сниженной концентрации $Kрт$. Формируется вторая замкнутая цепь взаимосвязей $TGF-\beta_1$ –Лим– $TNF-\alpha$ –ФСГ– $Kрт$ – $TGF-\beta_1$. Из представленных наблюдений следует, что у пациенток с гипертрофическими рубцами ослабевают адаптационные, эндокринные и цитокиновые механизмы регуляции рубцевания, но усиливается влияние профиброзного ростового фактора $TGF-\beta_1$.

При келоидных рубцах схема корреляционных связей, на первый взгляд, немного похожа на предыдущую (Рисунок 11).

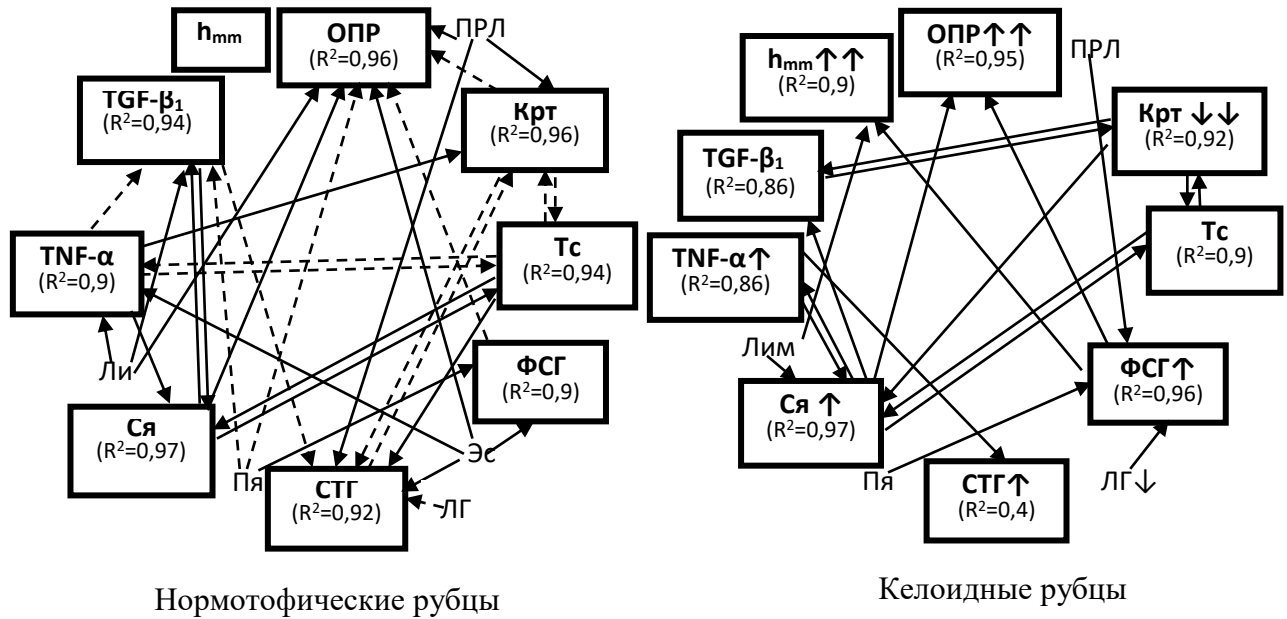


Рисунок 11. Схема множественных корреляционных связей наиболее информативных показателей у пациенток с келоидными рубцами. Обозначения: сплошная стрелка – прямая связь, пунктирная стрелка - обратная связь. В рамку заключены показатели канонического уравнения с обозначением их повышения (↑) или понижения (↓) и коэффициентом детерминации R^2 .

В этой схеме число взаимосвязей между исследуемыми показателями, как и при гипертрофических рубцах, уменьшено почти вдвое (по сравнению с контролем), все корреляции прямые и только 4 показателя образуют 3 замкнутые цепи взаимосвязей: Крт–Ся–Тс–Крт, Крт–Ся–TGF- β_1 –Крт, Крт–Тс–Ся–TGF- β_1 –Крт. Перечисленные признаки говорят о слабой устойчивости функциональной системы, сформированной при келоидных рубцах. Можно отметить, что оба типа патологических рубцов имеют цепь взаимосвязей Крт–Ся–Тс–Крт, которая свидетельствует о дозозависимом влиянии Крт на численность Ся–нейтрофилов (увеличенной при келоидных рубцах). Следует отметить, что корреляция кортизола с TNF- α , выявленная при нормотрофических рубцах, отсутствует и при гипертрофических, и при келоидных рубцах.

Важно подчеркнуть, что на Ся-нейтрофилах замкнуто самое большое число связей (8), среди которых есть 2 двусторонних взаимосвязи этих клеток с Тс и TNF- α . Известно, TNF- α является мощным первичным агонистом нейтрофилов [215], которые, в свою очередь, продуцируют множество медиаторов воспаления и широкий спектр цитокинов, в том числе TNF- α [258].

Привлекает внимание прямая корреляционная связь повышенных уровней TNF- α и СТГ. По данным A. D. Nash, M. R. Brandon, P. A. Bello [190], TNF- α , в зависимости от дозы, способен индуцировать клетки гипофиза овец к продукции СТГ. Вместе с тем, СТГ, несмотря на его повышенный уровень, не имеет корреляционных связей с клиническими параметрами келоидных рубцов, что может быть связано с разнородностью гистологической картины келоидов.

Клинические параметры келоидных рубцов (ОПР) имеют корреляционные связи с количеством Ся-нейтрофилов и уровнем ФСГ. Учитывая особенности лейкоцитарной инфильтрации келоидной ткани, можно считать, что корреляции между высотой рубца (h_{mm}) и количеством лимфоцитов, а также ОПР и численностью Ся-нейтрофилов являются причинными связями, тогда как корреляция с уровнем ФСГ (с учетом взятия материала в фолликулярную фазу менструального цикла) носит, скорее всего, ассоциативный характер.

Из представленных наблюдений следует, что у пациенток с келоидными рубцами корреляционные связи между исследуемыми регуляторными факторами немногочисленны и разобщены, адаптационные механизмы регуляции рубцевания ослабляются более значительно (низкий кортизол), чем при гипертрофических рубцах, нарушается баланс между провоспалительными (TNF- α) и профиброзными влияниями (СТГ).

Таким образом, изменения показателей крови при патологических рубцах имеют общие и частные закономерности. Общие закономерности выражаются сниженным уровне кортизола, наиболее выраженном при келоидных рубцах. Эти изменения указывают на ослабление адаптационных возможностей

организма, более значительном при келоидных рубцах из-за снижения уровня пролактина. Частные изменения касаются дисбаланса в регуляторных системах:

– в цитокиновом статусе при гипертрофических рубцах снижена концентрация в крови TNF- α и повышен уровень TGF- β_1 , при келоидных рубцах повышен уровень TNF- α ;

– в эндокринном статусе при гипертрофических рубцах повышена концентрация в крови ФСГ и снижена концентрация Тс и Эс, при келоидных рубцах снижен уровень пролактина и ЛГ и повышен уровень СТГ;

– в составе лейкоцитов крови при гипертрофических рубцах увеличена численность Пя-нейтрофилов, а при келоидных рубцах уменьшено число лимфоцитов и увеличено количество Ся-нейтрофилов.

Обсуждение результатов проведенного анализа дает обоснование этим изменениям. В частности, выявленные нами изменения двух цитокинов TNF- α и TGF- β_1 логично встраиваются в современные представления об их эффектах. По данным литературы, биологическая роль TNF- α заключается в его регуляторном воздействии на все звенья воспалительного процесса. Он является индуктором секреции ГМ-КСФ и производства лейкоцитов, их адгезии к эндотелию сосудов, секреции ПГЕ₂, увеличивающего проницаемость сосудов, продукции клетками хемотаксичного для нейтрофилов IL-8, провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 [10], пролиферации фибробластов, хемотаксиса фибробластов, синтеза коллагена, продукции коллагеназы [105]. Сейчас можно считать доказанной дозозависимость эффектов TNF- α , на что указывают результаты ряда авторов. В частности, при местном применении (у мышей) TNF- α в низких дозах показано увеличение синтеза коллагена, но при более высоких дозах TNF- α синтез коллагена снижается [206]. В работах с блокадой рецепторов TNF- α (TNF-Rp55) у мышей было показано, что при остропротекающем раневом процессе раны содержат меньше нейтрофилов и макрофагов, закрываются быстрее, в них увеличен ангиогенез, повышен синтез коллагена, ускорена реэпителизация, в клетках снижена экспрессия генов молекул адгезии, E-селектина, IL-1, а также увеличена экспрессия гена фактора

роста соединительной ткани. В отличие от острого воспаления, при хронически текущих ранах (на фоне модели сахарного диабета) в условиях выключения рецепторов TNF- α регенерация снижается, и нормальной реэпителизации не происходит [183].

Роль TGF- β_1 в гипертрофии рубцовой ткани, по мнению ряда авторов, является центральной, так как он выступает в качестве медиатора многих фиброзных заболеваний, включая гипертрофический рубец. Показано, что при формировании послеожогового гипертрофического рубца уровень TGF- β_1 повышался локально и системно [266]. Этот цитокин стимулирует синтез коллагена, а его ингибирование путем блокады рецепторов приводит к снижению фиброза и отложения рубцовой ткани [116].

Из этих данных представляется вполне вероятным, что сниженная концентрация TNF- α в крови в сочетании с повышенным уровнем TGF- β может быть одним из главных факторов гипертрофии рубцов, вызывая функциональное ослабление лейкоцитарного звена воспалительной реакции и нарушение баланса между синтезом и разрушением коллагеновых структур в пользу первого в процессе ремоделирования рубцовой ткани.

При келоидных рубцах ключевая роль TNF- α определяется эффектами его повышенной концентрации, которые проявляются активацией антиапоптозных генов и дисплазией рубцовой ткани [158], подавлением продукции фактора роста TGF- β_1 [202], патогенным влиянием на рубцовую ткань [173]. Кроме того, О.В. Ольшницкая с соавт. [17] указывают на высокую токсичность TNF- α для нормальных тканей при использовании его в качестве лечебного средства, даже в терапевтических дозах. Все эти данные убедительно доказывают патогенное системное влияние высокой концентрации TNF- α , которая определена нами у пациенток с келоидными рубцами.

Изменения в составе лейкоцитов крови тоже логично встраиваются в патогенез рубцов. При гипертрофических рубцах увеличение числа Пянейтрофилов указывает на нормальную реакцию красного костного мозга, направленную на восполнение числа нейтрофилов в процессе воспаления. При

келоидных рубцах увеличение количества Ся-нейтрофилов говорит о продолжающейся воспалительной реакции, а уменьшение числа лимфоцитов – о заинтересованности иммунной системы и, вероятно, активном выселении лимфоцитов из кровяного русла в ткани.

В эндокринном статусе привлекает внимание общее для исследуемых патологических рубцов снижение концентрации гормона адаптации кортизола, что указывает на ослабление адаптационных способностей организма [266], наиболее выраженное при келоидных рубцах. Другие изменения гормонального профиля оказались специфичными для определенного типа рубца. При гипертрофических рубцах сниженная концентрация Тс и Эс на фоне повышенной концентрации в крови ФСГ свидетельствует об умеренно выраженном дисбалансе в системе продукции половых гормонов, которые являются необходимыми регуляторами репаративных процессов [118, 130]. При келоидных рубцах сниженный уровень пролактина в сочетании с низким уровнем кортизола усугубляет ослабление противовоспалительных эффектов этих гормонов, а также адаптационных возможностей организма [105, 165], сниженный уровень ЛГ ведет к уплотнению рубца ткани, а повышенный уровень СТГ – к гиперплазии рубцовой ткани [131], создавая условия для дисбаланса в регуляции процесса ремоделирования и созревания рубца.

Представленные данные дают основание сделать следующие выводы:

- 1 Общая закономерность, характеризующая реактивность организма при патологических рубцах, заключается в сниженном сывороточном уровне кортизола, наиболее выраженном при келоидных рубцах.
- 2 При гипертрофических рубцах среди исследуемых показателей крови отличительными признаками являются повышенная концентрация в крови TGF- β_1 , сниженная концентрация половых стероидов и TNF- α .
- 3 При келоидных рубцах исследуемые показатели отличаются сниженным уровнем в крови пролактина и ЛГ, высоким уровнем СТГ и TNF- α .

Совокупность полученных данных дает основание для характеристики изменений исследуемых показателей крови при патологических рубцах:

– При гипертрофических и келоидных рубцах ослаблены адаптационные возможности организма, на что указывает сниженная концентрация кортизола в крови. При келоидных рубцах это ослабление более глубокое и сопряжено с параллельным снижением уровня пролактина.

– Гипертрофические рубцы формируются в условиях ослабления регуляторных влияний половых гормонов и дисбаланса между провоспалительным цитокином TNF- α и профиброзным цитокином TGF- β в пользу последнего.

– Келоидные рубцы формируются в условиях повышенных концентраций в крови гормона СТГ, стимулирующего фиброз, и цитокина TNF- α , оказывающего патогенное влияние на процесс рубцевания.

3.2. Исследование зависимости между состоянием лейкоцитарного, гормонального, цитокинового, липидного статуса и результатом лечения гипертрофических рубцов

3.2.1. Клиническая характеристика гипертрофических рубцов после лазерного лечения

Клиническая оценка рубцов через 3 мес. после проведенного лазерного воздействия обозначила два результата лечения: положительный, с максимальным приближением клинических показателей к характеристикам нормотрофического рубца, и отрицательный, с сохранением всех признаков гипертрофического рубца. На основании этих отличий дальнейшее формирование группы с гипертрофическими рубцами базировалось на разделении ее на две подгруппы: 2сбк – вторая, субклиническая (с положительным результатом лечения, 15 человек, средний возраст 24 (22–28) лет), 2кл – вторая, клиническая (с отрицательным результатом лечения, 15 человек, средний возраст 25 (19–31) лет).

В субклинической подгруппе в гипертрофических рубцах снизилась пигментация, устранилось ощущение зуда, плотность рубцов уменьшилась до

нормальной, а высота снизилась в 1,4–2 раза, но не достигла нулевого значения, соответствующего норме (Таблица 8). Следует отметить появление гиперемии рубца, связанной с ранними сроками его формирования после лечения.

Таблица 8 – Динамика клинических параметров гипертрофических рубцов (по Ванкуверской шкале) 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 _{мм}	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: результаты представлены медианой с нижним и верхним квартилями – Me (Q25; Q75); p – значимость различий изучаемых параметров рубца после лечения в данной подгруппе по сравнению: p₁ – с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни), p₂ – до лечения (в этой же подгруппе, по T-критерию Вилкоксона).

При отрицательном результате лечения плотность и пигментация рубца остались выше контрольных значений (Таблица 8), гиперемия и высота рубца еще больше увеличились, ощущение зуда осталось прежним.

Особенно хорошо видны изменения клинических характеристик рубца после лечения по общему показателю рубца (ОПР), величина которого в подгруппе 2сбк уменьшается в 2 раза и лишь незначительно превышает контрольное значение (по межквартильному размаху), тогда как в подгруппе 2кл этот показатель после лазерного лечения гипертрофических рубцов еще больше увеличивается и превышает норму в 3,5 раза.

3.2.2. Ретроспективный анализ исследуемых показателей крови при разном результате лечения гипертрофических рубцов

Анализ всех исследуемых показателей крови, взятой до начала лазерного лечения, у пациенток субклинической и клинической подгрупп (Таблица 9), в сравнении с контрольной группой, выявил сниженные уровни кортизола и тестостерона. При этом в субклинической подгруппе уровень тестостерона был ниже контрольного в 1,9 раза ($p=0,001$), кортизола – в 1,6 раза ($p<0,001$), а в клинической подгруппе концентрация тестостерона оказалась снижена в 2,0 раза ($p<0,001$), кортизола – в 2,1 раза ($p<0,0001$). Снижение концентрации кортизола в крови может быть вызвано различными причинами (хронический стресс, синдром хронической усталости, астенический синдром и др.), в том числе, генетическими [189]. Учитывая, что кортизол является одним из основных участников защитно-адаптационных реакций и, соответственно, наиболее значимым показателем, определяющим изменение реактивности организма, можно считать низкий уровень кортизола признаком ослабления адаптационных возможностей организма. С другой стороны, в литературе представлены данные о том, что степень стрессоустойчивости [7] и уровень кортизола в стадию резистентности стресс-реакции при физической нагрузке [69] положительно коррелируют с уровнем тестостерона в крови. Такая же прямая взаимосвязь уровней кортизола и тестостерона установлена в нашем исследовании. По данным литературы, сниженная концентрация в крови тестостерона может существенно ослаблять его основные эффекты – противовоспалительный и анаболический [11]. Указанные факты дают основание предполагать, что сочетание сниженных уровней кортизола и тестостерона в крови способствует усилению провоспалительных влияний и создает условия для гипертрофии рубцовой ткани. Другие изменения состава крови в исследуемых подгруппах имели отличия. Пациентки подгруппы 2сбк отличались от контрольной группы дисбалансом половых стероидов и ФСГ, а также количеством Ся-нейтрофилов, тогда как по липидному спектру и другим показателям крови отличия не выявлены.

Таблица 9 – Сравнительный анализ исследуемых показателей крови у пациенток с разным результатом лечения гипертрофических рубцов

Лабораторные показатели	Референтное значение	Группа 1 (контроль)	Подгруппы по результату лазерного лечения гипертрофических рубцов		
			Подгруппа 2сбк	Подгруппа 2кл	U-критерий, р
Общий анализ крови					
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	4-8,8	6,2 (4,48-7,2)	6,47 (6-6,9)	6,1 (5,46-6,94)	p _{1-2сбк} = 0,2 p _{1-2кл} = 0,9 p _{2сбк-2кл} = 0,2
СЯ-нейтрофилы (x10 ⁹ /л)	1,8-6,3	2,8 (2,2-3,2)	3,8 (3-4,6)	2,9 (2,5-3,6)	p _{1-2сбк} = 0,02 p _{1-2кл} = 0,6 p _{2сбк-2кл} = 0,05
ПЯ-нейтрофилы (x10 ⁹ /л)	0,03-0,1	0,07 (0,04-0,1)	0,09 (0,07-0,09)	0,1 (0,06-0,13)	p _{1-2сбк} = 0,4 p _{1-2кл} = 0,2 p _{2сбк-2кл} = 0,6
Моноциты (x10 ⁹ /л)	0,09-0,6	0,5 (0,3-0,8)	0,47 (0,36-0,48)	0,44 (0,27-0,6)	p _{1-2сбк} = 0,6 p _{1-2кл} = 0,5 p _{2сбк-2кл} = 1
Лимфоциты (x10 ⁹ /л)	1,2-3	2,0 (1,6-2,9)	1,9 (1,6-2)	1,9 (1,3-2,8)	p _{1-2сбк} = 0,2 p _{1-2кл} = 0,2 p _{2сбк-2кл} = 0,8
Эозинофилы (x10 ⁹ /л)	0,02-0,3	0,1 (0,05-0,14)	0,1 (0,06-0,13)	0,09 (0,06-0,14)	p _{1-2сбк} = 0,9 p _{1-2кл} = 0,8 p _{2сбк-2кл} = 0,9
Базофилы (x10 ⁹ /л)	0,0-0,06	0,02 (0,01-0,07)	0,05 (0,01-0,06)	0,05 (0,01-0,07)	p _{1-2сбк} = 0,4 p _{1-2кл} = 0,5 p _{2сбк-2кл} = 0,9
Гормональный профиль					
T ₄ св., (пмоль/л)	7,8-14,4	14,7 (13,9-15,9)	14,4 (12,5-16,5)	13,7 (11,8-15,9)	p _{1-2сбк} = 0,8 p _{1-2кл} = 0,1 p _{2сбк-2кл} = 0,3
ТТГ, (мкМе/мл)	0,4-4	1,4 (0,5-1,9)	1,39 (0,8-1,7)	1,7 (1,3-2,1)	p _{1-2сбк} = 0,7 p _{1-2кл} = 0,5 p _{2сбк-2кл} = 0,06
Пролактин, (мкМе/мл)	70,8-566	406,0 (374- 486,7)	429,1 (345,2-545,3)	261,85 (218-310,9)	p _{1-2сбк} = 0,6 p _{1-2кл} = 0,01 p _{2сбк-2кл} = 0,002
ЛГ, (мМе/мл)	2,4-12,6	5,3 (3,1- 6,3)	5,1 (4,6-5,6)	3,52 (2,4-4,7)	p _{1-2сбк} = 0,5 p _{1-2кл} = 0,053 p _{2сбк-2кл} = 0,06
СТГ, (нг/мл)	0-8	0,4 (0,85-0,96)	0,78 (0,34-0,9)	2,36 (1,25-2,89)	p _{1-2сбк} = 0,8 p _{1-2кл} < 0,001 p _{2сбк-2кл} = 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)	p _{1-2сбк} = 0,01 p _{1-2кл} = 0,4 p _{2сбк-2кл} = 0,1
Эстрадиол (мМе/мл)	0,01-0,6	0,29 (0,24-0,42)	0,26 (0,23-0,26)	0,27 (0,24-0,38)	p _{1-2сбк} = 0,02 p _{1-2кл} = 0,6 p _{2сбк-2кл} = 0,06
Прогестерон (нмоль/л)	1,07-5,3	4,1 (2,6-6)	5,9 (5,4-6,2)	3,2 (2,2-4,5)	p _{1-2сбк} = 0,01 p _{1-2кл} = 0,09 p _{2сбк-2кл} < 0,001
Тестостерон (нмоль/л)	0,35-2,6	2,8 (1,8-3,0)	1,5 (1,3-1,8)	1,4 (1-1,7)	p _{1-2сбк} = 0,001 p _{1-2кл} < 0,001 p _{2сбк-2кл} = 0,5
Кортизол (нмоль/л)	185-670	661,1 (543,8-837,0)	411,8 (348,5-482,1)	317,8 (240-435,5)	p _{1-2сбк} < 0,001 p _{1-2кл} < 0,001 p _{2сбк-2кл} = 0,04
Липидограмма					
Триглицериды, (ммоль/л)	1,7-2,25	1,75 (1,5-1,0)	0,92 (0,71-0,92)	0,8 (0,61-0,9)	p _{1-2сбк} = 0,2 p _{1-2кл} = 0,9 p _{2сбк-2кл} = 0,1

Холестерин, (ммоль/л)	5,2-6,2	4,4 (3,4-6,0)	4,39 (4,17-4,74)	4,73 (4,2-5,3)	$p_{1-2сбк}=0,8$ $p_{1-2кл}=0,9$ $p_{2сбк-2кл}=0,3$
ЛПВП, (ммоль/л)	>1,3	1,5 (1,2-2,1)	1,47 (1,24-1,63)	1,42 (1,2-1,7)	$p_{1-2сбк}=0,8$ $p_{1-2кл}=0,5$ $p_{2сбк-2кл}=0,4$
ЛПОНП (ммоль/л)	0,26-1,4	0,33 (0,23-0,45)	0,42 (0,32-0,42)	0,4 (0,3-0,42)	$p_{1-2сбк}=0,06$ $p_{1-2кл}=0,1$ $p_{2сбк-2кл}=0,6$
ЛПНП, (ммоль/л)	<3,0	2,9 (1,9-3,2)	2,52 (2,46-2,86)	2,9 (2,2-3,39)	$p_{1-2сбк}=0,3$ $p_{1-2кл}=0,8$ $p_{2сбк-2кл}=0,2$
Иммунологический профиль					
TNF- α (пг/мл)	0-6	2,27 (1,6-2,5)	1,8 (1,8-2,32)	1,47 (0,01-1,94)	$p_{1-2сбк}=0,3$ $p_{1-2кл}=0,01$ $p_{2сбк-2кл}=0,1$
IL-4 (пг/мл)	0-6	5,4 (4,67-6,2)	4,83 (3,85-5,2)	5,5 (5,02-6,09)	$p_{1-2сбк}=0,2$ $p_{1-2кл}=0,4$ $p_{2сбк-2кл}=0,06$
IL-6 (пг/мл)	1-10	0,8 (0,5-4,6)	1,79 (0,29-1,8)	2,08 (0,12-5,82)	$p_{1-2сбк}=0,6$ $p_{1-2кл}=1$ $p_{2сбк-2кл}=0,4$
IL-10 (пг/мл)	0-31	7,1 (3,0-12,7)	5 (0,01-6,87)	3,8 (0,01-5,83)	$p_{1-2сбк}=0,2$ $p_{1-2кл}=0,09$ $p_{2сбк-2кл}=0,2$
TGF- β_1 (нг/мл)	0-37,7	30,93 (27,4-45,0)	36,12 (29,70-38,32)	45,21 (32,40-58,59)	$p_{1-2сбк}=0,3$ $p_{1-2кл}=0,03$ $p_{2сбк-2кл}=0,1$

Примечание: данные представлены медианой с квантилями Me (Q25; Q75), сравнение данных проведено по U-критерию Манна-Уитни.

Количество в крови Ся-нейтрофилов оказалось у пациенток субклинической подгруппы повышенным в 1,4 раза ($p=0,02$), что указывает на сохраняющиеся в гипертрофическом рубце проявления острой фазы воспаления, закономерно замедляющие созревание рубцовой ткани, и соответствует современным представлениям об ауторегуляторном характере воспалительного процесса [21].

Наибольшие изменения отмечены в гормональном профиле. Кроме пониженной концентрации тестостерона и кортизола, выявлена пониженная концентрация эстрадиола (в 1,1 раза, $p=0,02$) и повышенные концентрации ФСГ (в 1,5 раза, $p=0,01$) и прогестерона (в 1,4 раза, $p=0,01$, выходящая за пределы референтных значений). При обсуждении этих фактов прежде всего привлекает внимание одновременное повышение уровня ФСГ и прогестерона, указывающее на отклонения в регуляции овариально-менструального цикла. Вместе с тем, выявленные в проведенном исследовании повышенный (для фолликулярной фазы цикла) уровень ФСГ и сниженный уровень эстрадиола свидетельствуют о сохранении обратной связи в регуляции секреции ФСГ и

эстрогенов, которая, тем не менее, не может обеспечить должный уровень эстрогенов. С другой стороны, в крови пациенток субклинической группы выявлена сниженная концентрация тестостерона, что может быть причиной снижения уровня эстрадиола, так как тестостерон синтезируется интерстициальными клетками theca folliculi и служит субстратом для синтеза эстрогенов [24]. Логично предположить, что зарегистрированный нами низкий уровень эстрогенов может быть связан с недостаточной функциональной активностью клеток теки фолликулов. Сниженная концентрация эстрадиола, по данным литературы, проявляется в замедлении заживления кожных ран из-за ослабления выработки клетками кожи ростовых факторов (TGF- β_1 , фактора роста фибробластов, фактора роста нервов, фактора роста эндотелия) [142]. Такие свойства сниженного уровня эстрадиола могут создавать условия для пролонгированной гипоксии и замедления созревания рубцовой ткани, что способствует гипертрофии рубца. Кроме того, рост фолликулов в яичнике и продукция эстрогенов, как известно, подавляются повышенной концентрацией прогестерона, которая у пациенток субклинической группы наблюдается в фолликулярную фазу цикла.

Таким образом, перечисленные изменения однозначно указывают на дисбаланс стероидогенеза, который отмечен и другими исследователями у женщин с гипертрофическими рубцами. В частности, Т.Г. Тенчурина и соавт. [23], которые определяли концентрацию стероидных гормонов у таких пациенток в лютеиновую фазу, выявили не характерный для этой фазы сниженный уровень прогестерона и повышенный уровень эстрогенов. Эти данные и результаты нашего исследования дают основание предположить, что повышение уровня прогестерона в фолликулярную фазу цикла, вероятнее всего, может быть связано с его внеовариальным происхождением. Логично предположить, что при продолжительной недостаточности желтого тела яичников организм, для сохранения репродуктивных функций, использует компенсаторные механизмы, одним из которых может быть увеличения

продукции прогестерона, по-видимому, клетками сетчатой зоны коры надпочечников.

Несмотря на эту предполагаемую биохимическую перестройку клеток сетчатой зоны коры надпочечников, можно констатировать, что клетки пучковой зоны коры не истощаются и способны поддерживать в пределах нормы секрецию кортизола, который, как известно, подавляет избыточную секрецию СТГ [173], стимулирующего коллагеногенез. Тем не менее, следует подчеркнуть сниженную в 1,6 раза концентрацию кортизола (но остающуюся в пределах референтных значений) в крови пациенток субклинической подгруппы, что, по-видимому, ограничивает супрессивный эффект этого гормона на функциональную активность фибробластов и, тем самым, способствует формированию гипертрофического рубца.

В клинической подгруппе, с отрицательным результатом лазерного лечения, после которого вновь формировался гипертрофический рубец, исходные показатели крови (перед лечением) имели другие отличия от показателей пациенток контрольной группы (с нормотрофическими рубцами). В частности, у пациенток клинической подгруппы в 5,9 раза ($p < 0,001$) увеличена концентрация СТГ. При этом, параллельно снижению вдвое концентрации кортизола и тестостерона, уменьшена концентрация пролактина (на 60%, $p = 0,01$), снижена концентрация TNF- α (на 50%, $p = 0,01$) и увеличен, с превышением референтного значения, уровень TGF- β_1 (на 50%, $p = 0,03$). Липидный статус не изменился.

Следует подчеркнуть, что низкий уровень кортизола у пациенток подгруппы 2кл сопровождается сниженным уровнем пролактина (так же, как и в общей группе с келоидными рубцами, см. гл. 3.1), который тоже участвует в адаптационной реакции [9]. Эти факты свидетельствуют о большей степени ослабления защитно-приспособительных способностей организма.

Низкий уровень кортизола может быть причиной изменения как эндокринного, так и цитокинового статуса организма. В частности, обратная направленность влияния кортизола на соматотропную ось, отмеченная в

литературе [173], проявляется и у пациенток клинической группы, имеющих очень низкий уровень кортизола и пятикратно повышенный уровень СТГ, который, участвует в формировании гипертрофического рубца [115,131]. Из этого следует, что у пациенток клинической группы в патогенезе гипертрофических рубцов ярко обозначена обратная взаимосвязь кортизола и СТГ.

Выявленное нами сниженное содержание тестостерона в крови пациенток клинической подгруппы, вероятно, тоже имеет патогенетическое значение в формировании гипертрофических рубцов и может быть связано с изменениями активности иммунной системы. Данные литературы свидетельствуют о снижении уровня андрогенов у женщин в условиях отсутствия активации иммунной системы, и наоборот [118]. В нашем исследовании низкая концентрация тестостерона также сопровождается более низким уровнем TNF- α .

На снижение экспрессии TNF- α в гипертрофических рубцах (по сравнению с нормальной кожей) указывают С. Castagnoli и М. Stella [72], которые считают, что гипертрофический рубец может быть частично следствием снижения количества TNF- α . Известно, что TNF- α может подавлять продукцию миофибробластами фактора роста TGF- β_1 [122]. Аналогичная закономерность проявилась у пациенток клинической подгруппы: на фоне сниженного TNF- α , выявлен повышенный уровень TGF- β_1 , который, по мнению многих авторов, играет ключевую роль в формировании гипертрофических рубцов [114].

Представленные данные свидетельствуют о принципиальных отличиях в соотношении показателей крови у пациенток субклинической и клинической подгрупп. В подгруппе с положительным результатом лазерного лечения гипертрофических рубцов (субклиническая подгруппа) имеются изменения только в гормональном профиле – по уровню в крови кортизола, прогестерона, тестостерона, эстрадиола и ФСГ. В подгруппе с отрицательным результатом лазерного лечения гипертрофических рубцов (клиническая подгруппа)

изменены гормональный профиль (по уровню кортизола, тестостерона, пролактина и СТГ) и цитокиновый профиль (по концентрации в крови TNF- α и TGF- β_1).

3.2.3. Дискриминантный анализ групповых различий по исследуемым показателям крови при разном результате лечения гипертрофических рубцов

Для подтверждения адекватности разделения пациенток с гипертрофическими рубцами на субклиническую и клиническую подгруппы (соответственно результату лечения) по показателям крови был применен многофакторный дискриминантный анализ, который позволил выделить наиболее информативные показатели крови для разделения указанных подгрупп. Отличия дискриминантных функций определены с помощью Лямбда-критерия Уилкса (0 – абсолютно точная классификация, 1 – абсолютно ошибочная). Все представленные функции являлись независимыми (ортогональными), и их вклад в разделение совокупностей не перекрывался. Результаты дискриминантного анализа представлены в таблице 10. Суммарный показатель соответствия группирования составил 100%. Из этой таблицы следует, что в разделении указанных подгрупп наиболее значимыми являются три показателя: гонадотропный гормон ФСГ и два стероидных половых гормона прогестерон и тестостерон.

Таблица 10 – Наиболее информативные признаки, отличающие субклиническую подгруппу от клинической подгруппы с гипертрофическими рубцами

Признаки	Лямбда Уилкса: 0,2, F (3,26) =34,611 p< 0,001		
	% вклада	F-критерий Фишера	P-уровень
Прогестерон	83,8	95,66	<0,001
ФСГ	11,2	12,77	0,001
Тестостерон	5	5,66	0,02

Из представленных в таблице данных видно, что прогестерон вносит в разделение подгрупп максимальный вклад (83,8%), с большим отрывом от величины вклада других показателей. Это связано со значительным увеличением его уровня в субклинической подгруппе (в 1,4 раза по отношению к контрольной группе) и тенденцией к уменьшению в клинической подгруппе. Второе место по величине вклада занимает ФСГ, регулирующий синтез эстрогенов. При этом в субклинической подгруппе уровень ФСГ увеличен ($p=0,002$), а в клинической подгруппе не отличается от контроля. Вклад тестостерона в разделение подгрупп составляет всего 5%.

Таким образом, показатели крови, позволяющие различить субклиническую и клиническую подгруппы, характеризуют особенности стероидогенеза и отражают дисбаланс в этом процессе при гипертрофических рубцах.

По результатам дискриминантного анализа показатели крови рассчитаны уравнения линейных классификационных функций (ЛКФ) для каждой исследуемой подгруппы: ЛКФ_{2сбк} – для субклинической группы, ЛКФ_{2кл} – для клинической группы.

$$\text{ЛКФ}_{2\text{сбк}} = -51,9 + 11,9 \times \text{Пгс} + 5,9 \times \text{ФСГ} - 4,4 \times \text{Тс}$$

$$\text{ЛКФ}_{2\text{кл}} = -23,4 + 6,7 \times \text{Пгс} + 4,1 \times \text{ФСГ} + 0,1 \times \text{Тс}$$

В каждую из формул подставляются цифровые значения показателей из анализов пациента, подсчитывается результат каждого уравнения, затем из полученных двух результатов выбирается наибольший, указывающий на принадлежность пациента к той или иной подгруппе.

Учитывая, что группирование по выделенным дискриминантным анализом показателям крови соответствует 100% для каждой подгруппы (субклинической и клинической), представленные уравнения ЛКФ можно использовать, с высокой степенью доверия, для прогнозирования результата лазерного лечения гипертрофических рубцов по показателям крови пациента.

3.2.4. Дискриминантный и регрессионный анализ исследуемых показателей крови у подгрупп пациенток с гипертрофическими рубцами

Парный дискриминантный анализ в данном фрагменте исследования применялся для выявления патогенетически значимых показателей крови, изменение которых ассоциировано с положительным или отрицательным результатом лазерного лечения гипертрофических рубцов. Регрессионный анализ проводился с целью установления возможных механизмов, обеспечивающих успешность лазерного лечения гипертрофических рубцов.

Дискриминантный анализ проводился попарно, каждая из выделенных подгрупп (с гипертрофическими рубцами) сравнивалась с контрольной группой (нормотрофические рубцы). Полученные результаты показали, что отличия субклинической или клинической подгруппы от контрольной группы детерминированы разным набором наиболее информативных показателей крови.

У пациенток субклинической группы получено уравнение канонических величин: $K_{1-2сбк} = +1,7 + 0,008 \times K_{рт} - 0,9 \times C_{ся} - 0,5 \times Пгс$. Весовой вклад этих показателей (F-критерий Фишера и % вклада) отражен в таблице 11.

Таблица 11 – Итоги парного дискриминантного анализа между группами с нормотрофическими и гипертрофическими рубцами с положительной динамикой лазерного лечения

Лямбда Уилкса: 0,2378, F (4,25)= 27,778, p<0,001. Соответствие группирования 93,3%			
Признаки	% вклада	F-критерий Фишера	p-уровень
Кортизол	52,3	28,1	<0,001
Ся-нейтрофилы	32,4	18,2	<0,001
Прогестерон	17,6	9,9	0,004

По этим данным видно, что для субклинической подгруппы наибольшее значение имеет снижение в крови уровня кортизола, чуть меньший вклад вносит повышенная численность Ся-нейтрофилов, а повышение концентрации прогестерона в 1,4 раза оказалось менее значимым. Представленные данные

подтверждают вывод о том, что гипертрофические рубцы в субклинической подгруппе, реагирующие на лазерное лечение положительным результатом, формируются и существуют на фоне ослабленной способности организма к адаптации, пролонгированной воспалительной реакции лейкоцитов и дисбаланса половых стероидов.

Для пациенток клинической подгруппы (с отрицательным результатом лазерного лечения) уравнение канонических величин имеет следующий вид:

$$K_{1-2\text{кл}} = 2,6 - 0,006 \times K_{\text{рТ}} + 0,04 \times \text{TGF-}\beta_1 - 0,005 \times \text{Прл.} + 0,28 \times \text{СТГ}$$

Весовой вклад каждого показателя уравнения в отличие этой подгруппы от контрольной группы представлен в таблице 12. Эти данные указывают на максимально высокую значимость снижения адаптационных возможностей организма и дисбаланса в регуляции процесса рубцевания при отрицательном результате лазерного лечения гипертрофических рубцов.

Анализ и обсуждение выявленных признаков с позиции сопоставления их количественных значений (Таблица 9) и вклада в разделение подгрупп (Таблица 11 и 12) дает возможность прояснить ведущие этиопатогенетические механизмы формирования гипертрофических рубцов у пациенток субклинической и клинической подгрупп.

Таблица 12 – Итоги анализа дискриминантных функций между группами пациенток с нормотрофическими и гипертрофическими рубцами с отрицательной динамикой лазерного лечения

Лямбда Уилкса: 0,21283, F (3,26)= 23,116, p<0,001. Соответствие группирования 100%			
Признаки	% вклада	F-критерий Фишера	P-уровень
Кортизол	50	24,2	<0,001
TGF – β_1	27,3	13,2	0,001
Пролактин	14,5	7,0	0,01
СТГ	8,2	4,0	0,05

Так, сниженная концентрация в крови кортизола закономерно приводит к нарушению адаптации клеток для участия в раневом процессе, происходит ослабление энергозависимых функций клеток вследствие их недостаточного энергообеспечения, нарушается контроль пролиферации и дифференцировки

фибробластов [83, 127], регуляции синтеза металлопротеаз [82] и пр. Косвенным подтверждением этому является увеличенное количество в крови Ся–нейтрофилов, которое может быть одной из причин пролонгации воспалительной лейкоцитарной реакции, замедляющей созревание рубцовой ткани [21]. Сочетание этих двух факторов (кортизол и Ся-нейтрофилы) создает у пациенток субклинической подгруппы провоспалительную среду, благоприятную для формирования гипертрофического рубца.

Особого внимания заслуживает прогестерон, выделенный дискриминантным анализом в субклинической подгруппе. Этот гормон обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, что проявляется в усилении продукции моноцитами провоспалительного IL-1 β и противовоспалительного IL-8, а также в ингибции продукции TNF- α [200]. J.M. Smith et al [229] обнаружили, что при повышении концентрации прогестерона содержание провоспалительного TNF- α снижается в нейтрофилах крови. Кроме того, высокие дозы прогестерона способны стимулировать пролиферацию кератиноцитов, а также снижать активность матричных металлопротеаз и деградацию коллагена при ремоделировании рубца [137]. Таким образом, зарегистрированная нами повышенная концентрация в крови прогестерона нарушает процесс ремоделирования рубца и таким образом способствует гипертрофии рубцовой ткани, но при этом параллельно может выполнять противовоспалительную функцию, лимитируя альтерацию тканей и обеспечивающего таким образом положительный результат лазерного лечения рубца. Еще одним из условий, способствующих положительному результату лазерного лечения, основанного на множественных перфорациях рубцовой ткани, может оказаться увеличенное количество в крови Ся–нейтрофилов. Хорошо известно, что нейтрофильный лейкоцитоз отражает готовность организма осуществлять воспалительную лейкоцитарную реакцию, в том числе, в новых микроочагах воспаления, созданных лазером. В этих условиях своевременная и адекватная по интенсивности лейкоцитарная реакция (в соответствии с механизмами ауторегуляции воспаления) способна заново

запустить в рубцовой ткани медиаторный каскад, который может перестроить воспалительный процесс по нормэргическому типу и завершить его нормотрофическим рубцеванием. Проведенный анализ создает основу для выделения двух предполагаемых вариантов изменений показателей крови, влияющих на процессы гипертрофии рубцовой ткани в субклинической подгруппе: сохранение активности лейкоцитарного звена воспаления и эффекты дисбаланса стероидных гормонов с преобладанием прогестерона и недостаточностью кортизола. Эти особенности создают условия для возникновения и существования микроочагов деструкции, пролиферации и фиброзирования, характерных для гипертрофической рубцовой ткани, но сохраняют способность организма к адекватной воспалительной реакции после лазерного воздействия.

У пациенток клинической группы максимальную степень вовлеченности (68%) в создание условий для гипертрофии рубца имеет низкая концентрация кортизола в крови, которая сочетается со сниженным уровнем пролактина. Известно, что пролактин при заживлении ран стимулирует ангиогенез, пролиферацию кератиноцитов и реэпителизацию [103, 105], а при стрессе противодействует иммуносупрессивным эффектам глюкокортикоидов, TGF- β_1 и TNF- α [157]. Следовательно, сочетание сниженных уровней кортизола и пролактина не только углубляет ослабление адаптационной реакции, но и создает условия для гипоксии рубцовой ткани, активирующей избыточное фиброзирование. На этом фоне дискриминантный анализ выделил в качестве информативных показателей для клинической группы СТГ и TGF- β_1 . Оба фактора являются важнейшими регуляторами процесса рубцевания и способны обеспечить избыточное фиброзирование [106, 132, 177]. По данным литературы, СТГ стимулирует синтез белков, в том числе коллагена и инсулиноподобного фактора роста [95], который активирует пролиферацию фибробластов [153]. Кроме того, СТГ способен стимулировать, по альтернативным сигнальным путям, выработку TGF- β_1 [131]. Этот ростовой фактор активирует в рубце синтез коллагена и трансформацию фибробластов в

миофибробласты, а его высокие концентрации могут вызывать снижение уровня кортизола и TNF- α (зарегистрированные нами). Следовательно, особенностью механизмов гипертрофии рубца в клинической подгруппе можно считать усиление провоспалительных влияний (низких уровней кортизола и пролактина) в сочетании со стимуляцией фибропролиферативных процессов (высокими концентрациями СТГ и TGF- β_1).

Таким образом, дискриминантный анализ показал, что при формировании гипертрофических рубцов отчетливо выделяются 2 подгруппы пациентов, отличающиеся по перечню наиболее информативных показателей, изменяющих условия для рубцевания.

Выявленные различия в реактивности организма у пациенток субклинической и клинической групп составили основу для расширенного анализа исследуемых показателей с помощью метода множественной регрессии, который

Регрессионный анализ позволил выявить взаимосвязи между показателями и таким образом прояснить возможные причины (механизмы) формирования различий в условиях рубцевания у пациенток исследуемых групп. В проведенный регрессионный анализ включены показатели крови, отличающиеся от контроля статистически значимо. Каждый показатель принимался как зависимая переменная, а остальные показатели – независимые переменные. Степень соответствия регрессионной модели эмпирическим данным проверялась по коэффициенту детерминации R^2 и оценивалась, как высокая, при $R^2 > 0,7$ [15].

Получены следующие уравнения множественной регрессии:

– для контрольной группы:

$$\text{Крт (гр. 1)} = 164 \times \text{Тс} + 77,6 \times \text{TNF-}\alpha + 33,8 \times \text{Ся} - 2,6 \times \text{TGF-}\beta_1 - 1,9 \times \text{ФСГ} + 606 \times \text{Эс} - 77,9 \times \text{СТГ} \quad (R^2=1, p<0,001).$$

$$\text{Ся (гр.1)} = 0,002 \times \text{Крт} + 0,037 \times \text{TGF-}\beta_1 + 0,08 \times \text{ФСГ} \quad (R^2=0,99, p<0,001)$$

$$\text{Прл (гр.1)} = 265,7 \times \text{СТГ} + 234,4 \times \text{Тс} - 0,5 \times \text{КРТ} \quad (R^2=0,99, p<0,001)$$

$$\text{ФСГ (гр.1)} = 15,5 \times \text{Эс} \quad (R^2=0,86, p<0,001)$$

$$Tc \text{ (гр.1)} = 0,002 \times K_{\text{рТ}} + 0,004 \times \text{Прл} - 1,0 \times \text{СТГ} \quad (R^2=1,0, p<0,001)$$

$$\text{Эс(гр.1)} = 0,06 \times \text{Ся} + 0,1 \times \text{СТГ} + 0,04 \times \text{TNF-}\alpha \quad (R^2=0,99, p<0,001)$$

$$\text{Пгс (гр.1)} = 1,4 \times \text{TNF-}\alpha + 0,4 \times \text{ФСГ} - 1,4 \times \text{СТГ} \quad (R^2=0,94, p<0,001)$$

$$\text{СТГ (гр. 1)} = 1,4 \times \text{Эс} - 0,1 \times \text{Ся} + 0,003 \times \text{Прл} - 0,6 \times \text{Tc} + 0,001 \times K_{\text{рТ}} \quad (R^2=0,99, p<0,001).$$

$$\text{TNF-}\alpha \text{ (гр.1)} = 0,3 \times \text{Пгс} + 3,9 \times \text{Эс} \quad (R^2=0,93, p<0,001)$$

$$\text{TGF-}\beta_1 \text{ (гр.1)} = 22,6 \times \text{Ся} - 0,04 \times \text{Tc} - 1,7 \times \text{ФСГ} \quad (R^2=0,97, p<0,001)$$

– для субклинической подгруппы:

$$\text{Ся (гр.2сбк)} = 0,5 \times \text{ФСГ} \quad (R^2=0,94, p<0,001),$$

$$\text{Прл (гр.2сбк)} = 1292,2 \times \text{Эс} + 124,8 \times \text{TNF-}\alpha - 138,8 \times \text{Tc} + 2,0 \times \text{TGF-}\beta_1 \quad (R^2=0,98, p<0,001),$$

$$\text{СТГ (гр.2сбк)} = 0,7 \times \text{Пгс} - 7,5 \times \text{Эс} - 0,7 \times \text{Tc} - 0,01 \times \text{TGF-}\beta_1 \quad (R^2=0,91, p<0,001),$$

$$\text{ФСГ (гр.2сбк)} = 0,01 \times K_{\text{рТ}} + 0,04 \times \text{TGF-}\beta_1 \quad (R^2=0,99, p<0,001),$$

$$\text{Tc (гр.2сбк)} = 0,25 \times \text{Пгс} \quad (R^2=0,92, p<0,001),$$

$$K_{\text{рТ}} \text{ (гр. 2сбк)} = 61,0 \times \text{ФСГ} - 0,8 \times \text{TGF-}\beta_1 + 2164,5 \times \text{Эс} + 59,7 \times \text{Ся} - 121,6 \times \text{Пгс} + 96,1 \times \text{СТГ} - 0,2 \times \text{Прл} \quad (R^2=1, p<0,001),$$

$$\text{Эс(гр.2сбк)} = 0,06 \times \text{Пгс} - 0,03 \times \text{Ся} - 0,04 \times \text{СТГ} + 0,0004 \times K_{\text{рТ}} - 0,03 \times \text{ФСГ} + 0,00009 \times \text{Прл} + 0,0004 \times \text{TGF-}\beta_1 \quad (R^2=1,0, p<0,001),$$

$$\text{Пгс (гр.2сбк)} = 14,8 \times \text{Эс} + 0,4 \times \text{Ся} + 0,7 \times \text{СТГ} \quad (R^2=1,0, p<0,001),$$

$$\text{TNF-}\alpha \text{ (гр.2сбк)} = 0,006 \times \text{Прл} - 11,1 \times \text{Эс} + 0,8 \times \text{Tc} + 0,003 \times K_{\text{рТ}} \quad (R^2=0,94, p<0,001),$$

$$\text{TGF-}\beta_1 \text{ (гр.2сбк)} = 14,9 \times \text{ФСГ} - 0,1 \times K_{\text{рТ}} \quad (R^2=0,9, p<0,001).$$

– для клинической подгруппы:

$$\text{Ся(гр.2кл)} = 0,9 \times \text{Пгс} \quad (R^2=0,9, p<0,001)$$

$$\text{Прл(гр.2кл)} = 134 \times \text{Tc} + 257,8 \times \text{Эс} \quad (R^2=0,9, p<0,001)$$

$$\text{СТГ(гр.2кл)} = 7,1 \times \text{Эс} - 0,09 \times \text{TGF-}\beta_1 + 0,01 \times K_{\text{рТ}} \quad (R^2=0,7, p<0,001)$$

$$\text{ФСГ(гр.2кл)} = 0,01 \times K_{\text{рТ}} + 1,1 \times \text{TNF-}\alpha \quad (R^2=0,9, p<0,001)$$

$$\text{Tc(гр.2кл)} = 0,4 \times \text{Пгс} + 0,005 \times K_{\text{рТ}} - 0,02 \times \text{TGF-}\beta_1 - 0,9 \times \text{Эс} - 0,07 \times \text{ФСГ} \quad (R^2=0,99, p<0,001)$$

$$K_{\text{рТ}} \text{ (гр.2кл)} = 4,4 \times \text{TGF-}\beta_1 + 24,6 \times \text{ФСГ} \quad (R^2=0,97, p<0,001)$$

$$\text{Эс (гр.2кл)} = 0,07 \times \text{Пгс} + 0,03 \times \text{СТГ} \quad (R^2=0,86, p<0,001)$$

ПГС (гр.2кл) = $2,1 \times \text{Тс} + 2,3 \times \text{Эс} - 0,01 \times \text{Крт} + 0,05 \times \text{TGF-}\beta_1 + 0,2 \times \text{ФСГ}$ ($R^2=0,99$, $p<0,001$)

TNF- α (гр.2кл) = $0,2 \times \text{ФСГ}$ ($R^2=0,74$, $p<0,001$)

TGF- β_1 (гр.2кл) = $0,2 \times \text{Крт} + 15,6 \times \text{Пгс} - 31,8 \times \text{Тс} - 2,8 \times \text{ФСГ} - 32 \times \text{Эс}$ ($R^2=0,99$, $p<0,001$)

В соответствии с этими уравнениями составлены интегративные схемы (Рисунки 12 и 13) множественных корреляционных связей между исследуемыми показателями крови у пациенток контрольной, субклинической и клинической подгрупп.

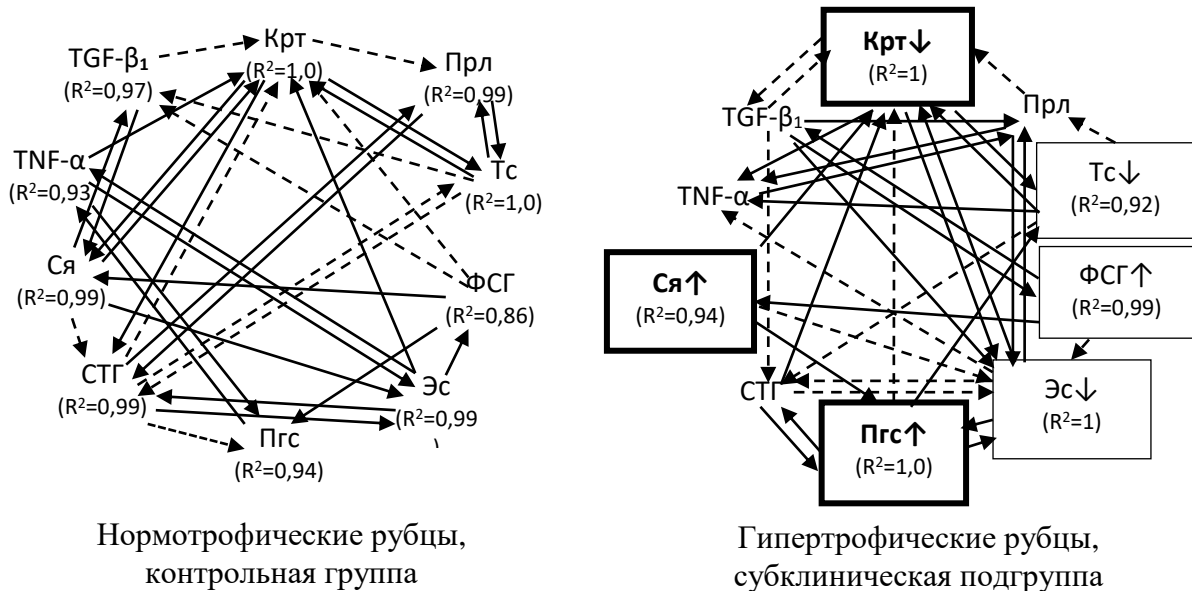


Рисунок 12. Схема множественных корреляционных связей наиболее информативных показателей у пациенток с нормотрофическими (контрольная группа) и гипертрофическими рубцами (субклиническая подгруппа). Обозначения: сплошная стрелка – прямая связь, пунктирная стрелка – обратная связь. В рамку заключены показатели, отличающиеся от контроля, с обозначением их повышения (↑) или понижения (↓) и коэффициентом детерминации R^2 . Показатели канонического уравнения выделены утолщенной рамкой.

Из этих схем видно, что в контрольной подгруппе выявлено 33 корреляционных связи (Рисунок 12), из них 23 прямых и 10 обратных, а 9 пар отражают взаимозависимость показателей. Большинство этих взаимосвязей объединены в 28 замкнутых цепей. Наибольшее сопряжение с показателями реактивности организма имеет концентрация кортизола (11 связей), которая связана взаимозависимостью с количеством Ся-нейтрофилов и уровнем СТГ и тестостерона, оказывает влияние на уровень пролактина и, одновременно, проявляет зависимость от уровня профиброзного цитокина $TGF-\beta_1$, противовоспалительного цитокина $TNF-\alpha$, эстрадиола и ФСГ. Почти такое же плотное сопряжение с другими показателями имеет концентрация СТГ – 10 связей, из которых 4 парные корреляции отражают взаимозависимость СТГ с кортизолом, пролактином, тестостероном и эстрадиолом. Кроме того, СТГ оказывает обратное влияние на концентрацию прогестерона и находится в обратной зависимости от числа Ся-нейтрофилов. Остальные показатели имеют по 5-6 корреляций.

Эти данные дают основание полагать, что при формировании нормотрофического рубца система регуляции процесса рубцевания высоко устойчива и сбалансирована, а основными индикаторами баланса можно считать, вероятно, поддержание нормальной концентрации катаболического гормона кортизола и анаболического гормона СТГ.

В субклинической подгруппе, как видно на схеме (Рисунок 12), исследуемые показатели реактивности связаны 35 корреляциями (23 прямых и 12 обратных), которые формируют 24 замкнутых цепи взаимосвязей. Таким образом, у пациенток субклинической подгруппы система ассоциативных связей между показателями крови сопоставима по устойчивости с контрольной группой. Тем не менее, эта система имеет существенные качественные особенности. Так, кортизол имеет тоже 11 корреляционных связей (как в контроле), но часть связей утрачена, возникли новые связи, а сохранившиеся связи изменяют направленность. В частности, по сравнению с контрольной группой, кортизол сохраняет зависимость от численности Ся-нейтрофилов,

уровня TGF- β_1 , СТГ, эстрадиола и ФСГ. Вместе с тем, сниженная концентрация кортизола теряет свое влияние на численность Ся-нейтрофилов, уровень пролактина, СТГ и тестостерона, приобретает влияние на цитокины TGF- β_1 , TNF- α и гормоны эстрадиол, ФСГ, становится зависимой от уровня пролактина и повышенной концентрации прогестерона. Таким образом, в субклинической группе ведущее значение в поддержании эндокринного баланса сохраняется у кортизола (несмотря на его сниженную концентрацию), но утрачивается у СТГ, который имеет всего 7 корреляционных связей. Вместо СТГ, вторым кумулятивным фактором, наряду с кортизолом, становится эстрадиол, имеющий 12 связей. При этом эстрадиол сохранил корреляционные связи с ФСГ, СТГ, TNF- α и Ся-нейтрофилами, приобрел взаимозависимость с кортизолом, пролактином и прогестероном, а также сопряженность с уровнем TGF- β_1 . Таким образом, в субклинической подгруппе основными координаторами изменений показателей крови (и условий для процесса рубцевания), можно считать кортизол и эстрогены. При этом необходимо учесть, что концентрации этих гормонов статистически значимо снижены, при этом изменяется баланс регуляторных систем со смещением активности стероидогенеза в пользу прогестерона, концентрация которого превышает верхнюю границу референтного значения. В свою очередь, прогестерон и эстрогены альтернативными путями способствуют активации макрофагов, стимулируя заживление ран, ангиогенез и ремоделирование [139, 212].

Не следует оставлять без внимания значение повышенного количества Ся-нейтрофилов в крови пациенток субклинической группы. Логично полагать, что это связано с повышенной концентрацией прогестерона. Хорошо известно, что предменструальный период, для которого характерен высокий уровень прогестерона, сопровождается увеличением числа нейтрофилов в крови для защиты эндометрия после отторжения функционального слоя. В исследованиях J. Nowak, B. Borkowska et al [195] показано, что количество лейкоцитов и нейтрофилов увеличивалось перед овуляцией и оставалось стабильным в середине лютеиновой фазы, тогда как количество лимфоцитов не менялось на

протяжении всего менструального цикла. К патогенезу гипертрофических рубцов это обстоятельство имеет прямое отношение, т. к. увеличение численности Ся–нейтрофилов в крови может быть фактором пролонгации воспалительного процесса и формирования рубца [21], способствуя его гипертрофии.

Таким образом, у пациенток субклинической группы формируется регуляторная система воспаления (в том числе и рубцевания), которая характеризуется смещением баланса стероидогенеза в сторону прогестерона, вызывающего нарушение ремоделирования рубца. Стабилизация этой системы регуляции достигается, по-видимому, сниженными концентрациями кортизола и эстрадиола, ослабляющими катаболические и ростовые процессы. Косвенным свидетельством сохранения лабильности взаимоотношений между показателями крови, которая обеспечивает успешность лазерного лечения рубцов, может служить одинаковое количество выявленных взаимосвязей в контрольной группе (33 связи) и субклинической группе (35 связи).

В клинической подгруппе схема корреляционных связей исследуемых показателей (Рисунок 13) отличается от схемы в контрольной группе. Количество всех связей в ней снижено с 33 (в контроле) до 28. Из них сформированы 14 замкнутых цепей взаимосвязей (в контроле 28), а 7 пар связей отражают взаимозависимость (в контроле 9 пар). Из этого следует, что регуляторная система гипертрофического рубца в клинической группе менее устойчива, т. к. имеет меньше взаимосвязей и их замкнутых цепей.

Наибольшее количество корреляционных связей (по 9) имеют два показателя – прогестерон и TGF- β_1 . При этом каждый из них имеет по 5 связей, которые указывают на их зависимость от одних и тех же показателей – кортизола, тестостерона, эстрадиола, ФСГ и друг от друга. Особого внимания заслуживает взаимозависимость TGF- β_1 и прогестерона, которая отсутствовала в контрольной и субклинической подгруппах. В литературе имеются данные, подтверждающие их взаимное влияние. Так, F.Vafashoar, K. Mousavizadeh et al [243] отметили при лечении прогестероном увеличение экспрессии α -SMA,

TGF- β_1 и снижение выработки MMP9 в фиброзных и нормальных тканях легких.

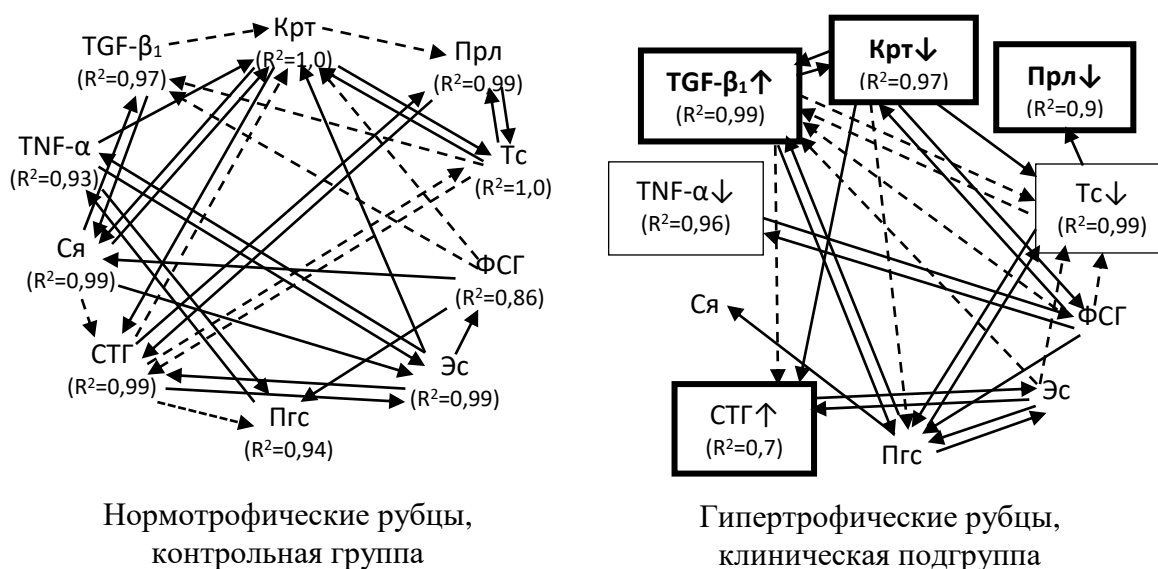


Рисунок 13. Схема множественных корреляционных связей наиболее информативных показателей у пациенток с нормотрофическими (контрольная группа) и гипертрофическими рубцами (клиническая подгруппа). Обозначения: сплошная стрелка – прямая связь, пунктирная стрелка – обратная связь. В рамку заключены показатели, отличающиеся от контроля, с обозначением их повышения (\uparrow) или понижения (\downarrow) и коэффициентом детерминации R^2 . Показатели канонического уравнения выделены утолщенной рамкой.

Х.-Н. Luo, Е.-У. Liao, X. Su [167] обнаружили, что действие прогестерона на остеобласты может быть опосредовано повышенной продукцией изоформ TGF- β_1 . В свою очередь, системное действие TGF- β_1 выражается в снижении продукции прогестерона и других стероидных гормонов за счет подавления экспрессии белка StAR (белок острого стероидогенного ответа), ответственного за доставку холестерина в митохондрии через сигнальные пути Smad3 и ERK1/2 в секреторных клетках [98]. TGF- β_1 признан многофункциональным регулятором множества биологических процессов, включая клеточную дифференцировку, клеточную миграцию, образование внеклеточного матрикса,

иммуносупрессию, ангиогенез и стероидогенез [159]. Высокая вероятность реализации этих механизмов находит косвенное подтверждение в согласованности повышения концентрации TGF- β_1 с понижением уровня тестостерона и кортизола, которые влияют на его активность (Рисунок 13). Известно, что глюкокортикоиды значительно ингибируют продукцию TGF- β_1 и TGF- β_2 , но не оказывают никакого влияния на Smads при фиброзе легкого [254]. С.-С. Chung, R.-С. Hsu et al в исследованиях *in vitro* показали, что обработка фибробластов тестостероном ослабляет их коллагенсинтетическую функцию, стимулированную TGF- β_1 через снижение экспрессии протеинкиназы В α (Akt) и Smad 2/3 [76]. Эти данные подтверждают взаимодействие с TGF- β_1 не только прогестерона, но и кортизола и тестостерона.

Рассматривая эти взаимосвязи отдельными блоками, можно увидеть у пациенток клинической подгруппы дисбаланс в процессах стероидогенеза (статистически значимое снижение уровня тестостерона и кортизола, тенденция к снижению прогестерона, табл. 9), который сдвигается в пользу производства эстрогенов для поддержания нормальной концентрации этих гормонов. Как видно из схемы на рисунке 13 и таблицы 9, обсуждаемый дисбаланс стероидогенеза, с одной стороны, оказывает влияние на повышение уровня TGF- β_1 , а с другой стороны, поддерживается высокой концентрацией этого цитокина ($R^2=0,99$, $p=0,03$). Как показали исследования P. Liakos, D. Lenz et al [158], TGF- β_1 может вызывать этот дисбаланс двумя путями: 1 – подавляя синтез фермента 17-альфа-гидроксилаза, ответственного за продукцию 17-ОН-прогестерона и 17-ОН-прегненолона, 2 – снижая экспрессию гена STAR, кодирующего стероидогенный острый регуляторный белок, ответственный за доставку холестерина в митохондрии.

Согласно схеме, представленной на рис. 13, недостаточность кортизола и тестостерона, по-видимому, ведет к увеличению уровня СТГ. Это объясняется тем, что снижение уровня тестостерона приводит к ослаблению его анаболического действия и компенсаторному повышению СТГ, а снижение

уровня кортизола оказывает активирующее влияние на соматотропную ось [167]. Кроме этого, повышение СТГ сопряжено с увеличением уровня TGF- β_1 .

Таким образом, выявленные взаимосвязи выводят на роль пускового механизма гипертрофии рубцовой ткани у пациенток клинической подгруппы два фактора, провоцирующие сдвиги других показателей крови: возрастание концентрации TGF- β_1 и снижение концентрации кортизола, что приводит к увеличению уровня фиброгенного СТГ и создает условия для избыточного фиброобразования. При этом необходимо учесть и другие последствия сниженной выработки кортизола – ослабление противовоспалительных эффектов этого гормона и, в целом, адаптивных возможностей организма.

Одним из условий для гипертрофии рубца, как упоминалось выше, является дисбаланс в процессах стероидогенеза, но в субклинической и в клинической группах он имеет разный характер. В субклинической группе этот дисбаланс смещен в сторону избыточного производства прогестерона, тогда как в клинической группе он смещен в сторону эстрогенов для поддержания их продукции в нормальном количестве в ущерб продукции кортизола и тестостерона. Соответственно этому, у пациенток субклинической и клинической подгрупп создаются разные условия, в которых формируется гипертрофический рубец:

- в субклинической группе повышенная концентрация в крови прогестерона может тормозить деградацию коллагена, что ведет к его накоплению в рубце;
- в клинической группе низкая концентрация в крови кортизола (на фоне снижения TNF- α) может способствовать повышению концентрации СТГ и TGF- β_1 , стимулирующих фиброгенез, что приводит к избыточному фиброобразованию.

Подводя итог анализа представленных данных, следует подчеркнуть, что у пациенток субклинической подгруппы определяются изменения только в гормональном балансе, среди которых выделяется высокий уровень прогестерона, тогда как в клинической подгруппе изменены и гормональные показатели, и цитокины, среди них выделяются высокие уровни цитокина TGF- β_1 и гормона гипофиза СТГ, обладающих мощным фиброгенным действием.

3.2.5. Интегративная оценка роли композиционных изменений исследуемых показателей крови при гипертрофических рубцах

Сопоставление данных, полученных лабораторными методами у пациенток с нормотрофическими и гипертрофическими рубцами, с результатами их сравнения по U-критерию, дискриминантного и регрессионного анализа дает возможность выделить наиболее существенные изменения условий, которые могут способствовать формированию гипертрофических рубцов у пациенток субклинической и клинической подгрупп. Кроме того, такое сопоставление данных помогает вычлнить совокупность факторов, определяющих и объясняющих положительный или отрицательный результат лазерного лечения гипертрофических рубцов.

В процессе дискриминантного анализа данных в группе с гипертрофическими рубцами нами было получено два варианта уравнений канонических величин, в которых выделены наиболее информативные показатели крови, дифференцирующие исследуемые подгруппы с гипертрофическими рубцами (субклиническую и клиническую):

- показатели крови в каждой подгруппе с гипертрофическими рубцами (субклинической или клинической), отличающиеся от показателей контрольной группы (нормотрофические рубцы):

$$K_{1-2сбк} = +1,7 + 0,008 \times K_{рт} - 0,9 \times C_{я} - 0,5 \times Пгс$$

$$K_{1-2кл} = 2,6 - 0,006 \times K_{рт} + 0,04 \times TGF-\beta_1 - 0,005 \times Прл + 0,28 \times СТГ$$

- показатели, отличающие пациенток субклинической и клинической подгрупп:

$$K_{2сбк-2кл} = -7,4 + 1,4 \times Пгс + 0,5 \times ФСГ - 1,2 \times Тс$$

На основании этих уравнений можно составить общий перечень наиболее информативных показателей крови, характерных для субклинической и клинической подгрупп:

для 2сбк подгруппы (5 показателей) – $K_{рт}$, $C_{я}$, $Пгс$, $ФСГ$, $Тс$.

для 2кл подгруппы (7 показателей) – $K_{рт}$, $TGF-\beta_1$, $Прл$, $СТГ$, $Пгс$, $ФСГ$, $Тс$.

Сопоставление каждого показателя из этих списков с его значением в соответствующей подгруппе (Таблица 8) дает основание исключить из списка показатели, значение которых не отличается от контрольного (в группе с нормотрофическими рубцами). На этом основании в субклинической подгруппе сохраняются все показатели списка, а в клинической подгруппе из перечня показателей реактивности можно исключить Пгс и ФСГ. Таким образом, в перечне наиболее информативных показателей крови для субклинической подгруппы осталось 5 показателей – Крт, Ся, Пгс, ФСГ, Тс; для клинической подгруппы 5 показателей – Крт, TGF- β_1 , Прл, СТГ, Тс.

Общими для этих списков являются 2 показателя – кортизол и тестостерон, концентрация которых в обеих подгруппах снижена, причем в большей степени в клинической подгруппе. Это указывает на дисбаланс в стероидогенезе, который, по нашим данным, является закономерным для гипертрофических рубцов. По другим показателям подгруппы значительно отличаются, следовательно, в субклинической и клинической подгруппах отличается среда, в которой существуют гипертрофические рубцы. В частности, у пациенток субклинической подгруппы зарегистрировано снижение уровня не только кортизола и тестостерона, но и эстрадиола, а также повышение уровня ФСГ и прогестерона, что свидетельствует о значительных нарушениях стероидогенеза. Кроме того, в субклинической подгруппе в крови определяется увеличение Ся-нейтрофилов. В клинической группе реактивность организма характеризуется, кроме умеренного дисбаланса в стероидогенезе, низким содержанием в крови TNF- α , но существенно повышенным уровнем СТГ и TGF- β_1 .

Для выяснения роли этих изменений в создании условий для гипертрофического рубцевания и формирования клинических признаков рубца был проведен многофакторный регрессионный анализ взаимосвязей между клиническими показателями рубцов до их лазерного лечения в исследуемых подгруппах (зависимые переменные ОПР и h_{mm}) и показателями крови (независимые переменные), которые статистически значимо отличаются от их

значений в контрольной группе. Для каждой исследуемой подгруппы получены уравнения множественной регрессии:

– для субклинической подгруппы:

$$h_{mm}(\text{гр.2сбк}) = 0,2 \times \text{Пгс} - 0,002 \times \text{Крт} + 0,27 \times \text{Ся} \quad (R^2=0,82, p<0,001);$$

$$\text{ОПР}(\text{гр.2сбк}) = 0,8 \times \text{Ся} + 0,35 \times \text{Пгс} - 0,003 \times \text{Крт} \quad (R^2=0,86, p<0,001);$$

– для клинической подгруппы:

$$h_{mm}(\text{гр.2кл}) = 0,23 \times \text{СТГ} + 0,03 \times \text{TGF-}\beta - 0,001 \times \text{Крт} \quad (R^2=0,72, p<0,001);$$

$$\text{ОПР}(\text{гр.2кл}) = 0,05 \times \text{TGF-}\beta_1 + 0,7 \times \text{СТГ} \quad (R^2=0,87, p<0,001).$$

Согласно эти уравнениям, в субклинической подгруппе оба клинических показателя рубца (ОПР и h_{mm}) сопряжены прямой корреляцией с концентрацией в крови прогестерона и СЯ-нейтрофилов и обратной корреляцией с уровнем кортизола. Учитывая порядок расположения независимых переменных в уравнении, наибольшее значение (первая переменная в уравнении) для формирования совокупности исследуемых клинических признаков (ОПР) и риска развития гипертрофии рубца имеет повышенное количество Ся-нейтрофилов, а для величины высоты рубца (h_{mm}) – высокая концентрация прогестерона.

В клинической подгруппе оба зависимых показателя (ОПР и h_{mm}) проявляют прямую корреляцию с концентрацией в крови СТГ и $\text{TGF-}\beta_1$, кроме того, h_{mm} имеет обратную корреляцию с концентрацией кортизола. При этом наибольшее значение для формирования совокупности клинических признаков (ОПР) имеет увеличенная концентрация $\text{TGF-}\beta_1$, а для высоты рубца (h_{mm}) – высокая концентрация СТГ.

Следует подчеркнуть, что в субклинической подгруппе уравнение множественной регрессии для клинических параметров рубцов полностью соответствует по составу каноническому уравнению, включающему наиболее информативные показатели крови Крт, Ся и Пгс для дискриминации этой подгруппы от контрольной группы. Это подтверждает ключевое значение указанных показателей крови в создании условий для гипертрофии рубцовой ткани и для возможности положительного результата лазерного лечения. В клинической подгруппе уравнение множественной регрессии для h_{mm}

соответствует по составу каноническому уравнению по трем показателям из четырех (Крт, TGF- β_1 и СТГ), а для ОИР – по двум показателям (TGF- β_1 и СТГ), что дает основание считать эти показатели крови главными регуляторами гипертрофии рубцовой ткани, препятствующими нормотрофическому рубцеванию.

На основании интегративного анализа результатов исследования нами составлена схема участия измененных показателей крови в патогенезе гипертрофических рубцов с положительной и отрицательной динамикой после лазерного лечения (Рисунок 14).

В центре этой схемы представлены морфофункциональные характеристики гипертрофического рубца, слева – измененные показатели крови в субклинической подгруппе (положительный результат лазерного лечения), справа – измененные показатели крови в клинической подгруппе (отрицательный результат лазерного лечения).

Морфофункциональные особенности гипертрофического рубца, как показано в центральной части схемы, заключаются в том, что в рубцовой ткани формируются три типа микроочагов [31], в которых развиваются события, соответствующие разным фазам воспаления: очаги деструкции рубцовой ткани, очаги пролиферации фибробластов, очаги созревания рубцовой ткани. Каждый вид из указанных микроочагов имеет свои морфологические характеристики и свой набор медиаторов, с помощью которых воздействует на ближайшее окружение, оказывая регуляторные влияния, в соответствии с законами ауторегуляции воспаления. В частности, периваскулярная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация своими медиаторами воздействует на проницаемость сосудов, формирование деструктивных очагов (TNF- α и др.), разрыхление матрикса, расщепление коллагеновых структур протеазами (коллагеназа, эластаза) [19, 21].

Субклиническая
группа

Клиническая
группа

*Формирование трех типов микроочагов
в гипертрофическом рубце*

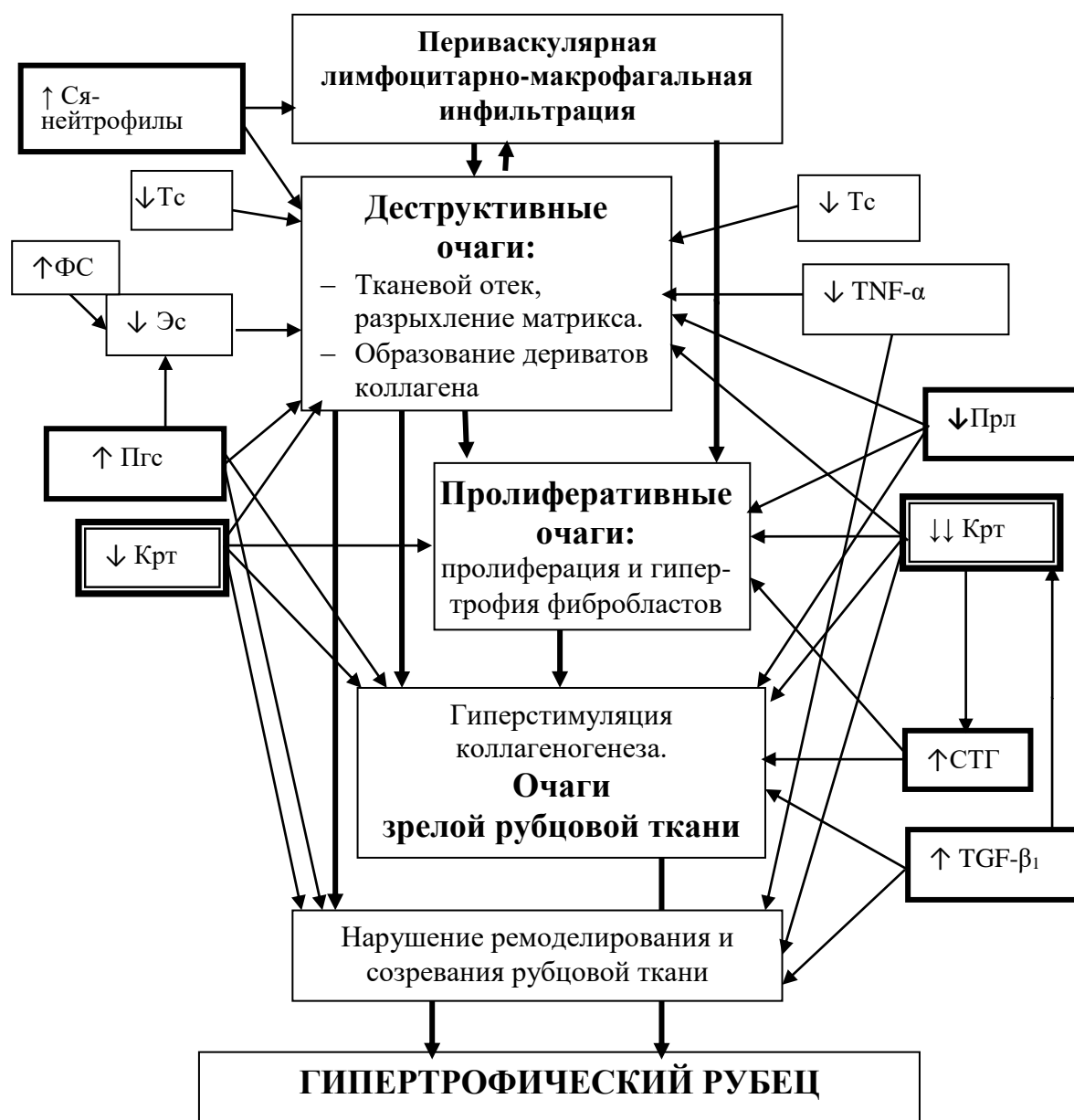


Рисунок 14. Схема влияния патогенетически значимых композиционных особенностей показателей крови на результат лазерного лечения гипертрофических рубцов. Обозначения: $\downarrow\uparrow$ – снижение или повышение значения (по сравнению с контрольной группой), – измененные показатели, характерные для обеих подгрупп, – измененные показатели, отличающие данную подгруппу, – измененные показатели, имеющие второстепенное значение в патогенезе гипертрофического рубца.

Другие медиаторы лимфоцитов и макрофагов (IL-4, IL-13, фибронектин, PDGF, TGF- β_1 , IL-1, TNF- α) способны активировать фибробласты к пролиферации, формируя пролиферативные очаги [253]. В свою очередь, фибробласты, накопившиеся в отдельных локусах до критической массы, начинают активно синтезировать и секретировать компоненты матрикса, формируя очаги рубцовой ткани. Все эти процессы ауторегуляторного взаимодействия клеток неизбежно испытывают влияние со стороны регуляторных систем.

Установленные нами изменения показателей крови, оказавшиеся наиболее информативными для пациенток с гипертрофическими рубцами (по каноническим уравнениям), и влияния этих изменений на морфофункциональное состояние ткани в гипертрофическом рубце обозначены в схеме отдельно для субклинической подгруппы (слева) и клинической подгруппы (справа). В соответствии с этой схемой, изменение определенных показателей крови может вызвать дисбаланс в системе клеточных взаимоотношений и медиаторов в рубцовой ткани и изменить стандартный физиологический процесс ее ремоделирования на патологический, с исходом в гипертрофический рубец.

Согласно представленной схеме, в субклинической подгруппе изменены значения показателей крови, усиливающих преимущественно деструктивные процессы в рубцовой ткани. Трудно переоценить значение присутствия в гипертрофическом рубце лимфоцитарно-макрофагических инфильтратов. В стандартном (нормальном) воспалительном процессе лимфоциты и макрофаги появляются после нейтрофилов, в макрофагическую фазу, которая является переходным этапом от острой фазы (лейкоцитарной) к репаративной фазе воспаления (фибробластической). Путем фагоцитоза макрофаги завершают очищение тканей от детрита и вместе с лимфоцитами, с помощью секретлируемых цитокинов (перечисленных выше), настраивают фибробластов на процесс рубцевания, адекватный повреждению ткани. Присутствие Ся-нейтрофилов в лимфоцитарно-макрофагальном инфильтрате рубцовой ткани у

лиц субклинической подгруппы, сопровождаемое повышением их концентрации в крови (как показано в схеме), говорит о пролонгированной реакции этих клеток.

По работам многих авторов [19, 21] известно, что Ся-нейтрофилы запускают цитокиновый каскад, настраивающий и регулирующий дальнейший ход воспаления, поэтому логично полагать, что их присутствие в гипертрофическом рубце ведет к изменению цитокинового спектра и ломает (изменяет) стандартную последовательность событий, регулируемых цитокинами. Кроме того, катионные белки специфических гранул нейтрофилов поддерживают в деструктивных микроочагах отечность ткани, которая снижает клиренс кислорода и закисляет матрикс этой зоны, что препятствует синтезу коллагена [8], а металлопротеазы гранул способствуют образованию тканевого детрита, включая дериваты коллагена. Аналогичные (противовоспалительные) эффекты оказывает прогестерон (Пгс), концентрация которого в крови пациенток субклинической подгруппы ненормально высокая (для фолликулярной фазы менструального цикла). Известно, что этот гормон усиливает тканевые отеки и разрыхление матрикса [137], а также индуцирует продукцию Th_2 , интерлейкинов 3, 4, 10 и 13 [200]. Из этих интерлейкинов IL-10 и IL-13 оказывают противовоспалительное действие, а IL-4 способен усиливать фагоцитоз и продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами (IL-1, IL-6, TNF- α). Кроме того, прогестерон (Пгс) подавляет синтез и секрецию эстрогенов (Эс) и тестостерона (Тс), концентрация которых в субклинической подгруппе статистически значимо снижена (Таблица 9, Рисунок 14). Известные эффекты этих гормонов [23, 49, 118, 119, 139] дают основание считать, что их дефицит способствует процессам вторичной альтерации тканей и дегенеративным изменениям в клетках, т. к. приводит к активации матричных металлопротеаз, а также торможению ростовых влияний и фибриллогенеза. И наконец, этот дисбаланс в системе стероидных гормонов у пациенток субклинической подгруппы дополняется снижением концентрации кортизола, дефицит которого приводит к блокаде его противовоспалительных эффектов, т.

е. к расширению сосудов, увеличению их проницаемости, тканевым отекам [11, 24].

Таким образом, возникновение и поддержание деструктивных микроочагов в ткани гипертрофических рубцов у пациенток субклинической подгруппы происходит, вероятнее всего, вследствие дисбаланса стероидогенеза с избыточной продукцией прогестерона и подавлением секреции других стероидных гормонов. Следует подчеркнуть, что все вышеописанные изменения концентрации в крови стероидных гормонов статистически значимы и, по-видимому, имеют патогенетическое значение в формировании гипертрофических рубцов у лиц субклинической группы.

Суммируя вышесказанное и обращаясь к предложенной схеме (Рисунок 14), можно подвести итог по вопросу об особенностях тех условий, в которых существуют гипертрофические рубцы у пациенток субклинической подгруппы.

Деструктивные микроочаги в ткани гипертрофических рубцов у пациенток подгруппы 2сбк поддерживаются самым большим количеством измененных показателей крови – ↑Ся-нейтрофилы, ↑Пгс, ↓Крт, ↓Тс, ↓Эс, причем 4 показателя из пяти указывают на дисбаланс в системе стероидных гормонов.

Пролиферативные микроочаги, вероятно, возникают спонтанно, в результате реализации механизмов ауторегуляции воспаления, и поддерживаются сниженным уровнем кортизола (↓Крт), который в норме ограничивает избыточную пролиферацию фибробластов.

Микроочаги зрелой рубцовой ткани с гиперсекрецией коллагена поддерживаются избыточной пролиферацией клеток (в пролиферативных микроочагах) и коллагеногенеза, который может активироваться дериватами коллагена [31], образующимися в деструктивных микроочагах, а также под действием двух измененных показателей крови – ↓Крт и ↑Пгс.

Формирование в рубцовой ткани трех перечисленных типов микроочагов может приводить к изменению цитокинового каскада и дисбалансу в продукции локальных регуляторов рубцевания. Итогом этих изменений

является нарушение ремоделирования и созревания рубцовой ткани, которое поддерживается двумя измененными показателями крови – ↓Крт и ↑Пгс.

Вышеизложенное дает основание полагать, что в субклинической группе преимущественно изменены показатели крови, усиливающие альтернативные процессы и запускающие цитокиновый каскад, который определяет дальнейший ход воспаления. Лазерное лечение направлено на создание в ткани гипертрофического рубца множественных микроочагов повреждения, в каждом из которых заново происходит запуск цитокинового каскада, регулирующего смену фаз воспаления. Повышенная численность Ся-нейтрофилов в крови, зарегистрированная у лиц субклинической подгруппы, демонстрирует возможность организма быстро реагировать на повреждение воспалительным процессом. Следовательно, у пациенток этой подгруппы высока вероятность «перезапуска» воспаления и цитокинового каскада в ответ на лазерное лечение. Суммирование этих событий, происходящих во всех новых микроочагах воспаления, по-видимому, способно изменить в ткани гипертрофического рубца соотношение локальных регуляторов воспаления (медиаторов, цитокинов, факторов роста и т.п.) и приблизить его к состоянию при нормэргическом воспалительном процессе. Кроме того, создание множественных новых микроочагов повреждения в гипертрофическом рубце может усилить продукцию кортизола и снизить продукцию прогестерона надпочечниками, уменьшив этим интенсивность деструктивных процессов, пролиферации и коллагеногенеза до уровня, адекватного повреждению. В совокупности такие изменения могут купировать (частично или полностью) патологические процессы в формирующейся рубцовой ткани, что приведет к перестройке гипертрофического рубца в нормотрофический. Подобный ход событий объясняет положительный результат лазерного лечения гипертрофических рубцов у пациенток субклинической подгруппы.

В правой части схемы хорошо видно, что в клинической подгруппе изменились показатели крови, оказывающие влияние преимущественно на процессы рубцевания.

Деструктивные микроочаги в этой подгруппе поддерживаются, по-видимому, за счет низкого значения кортизола, пролактина и тестостерона ($\downarrow\downarrow$ Крт, \downarrow Тс, \downarrow Прл), дефицит этих гормонов проявляется в увеличении проницаемости сосудов и набухания ткани [11, 24, 103, 178].

Пролиферативные микроочаги тоже поддерживаются низким уровнем кортизола и пролактина ($\downarrow\downarrow$ Крт, \downarrow Прл) и высоким уровнем СТГ (\uparrow СТГ), который через IGF-1 может стимулировать пролиферацию фибробластов и других клеток гипертрофического рубца [131]. В свою очередь, низкий уровень кортизола приводит к нарушению контроля пролиферации и дифференцировки фибробластов, т. к. известно, что эффекты кортизола дозозависимы: низкие дозы повышают пролиферацию, а высокие дозы – дифференцировку клеток [12].

Микроочаги зрелой рубцовой ткани в гипертрофическом рубце формируются в результате активной стимуляции коллагеногенеза, которая в клинической подгруппе поддерживается за счет низкого уровня кортизола и пролактина ($\downarrow\downarrow$ Крт, \downarrow Прл) и повышенного уровня СТГ и TGF- β_1 (\uparrow СТГ, \uparrow TGF- β_1). Способность указанных изменений обеспечивать условия для избыточного синтеза коллагена отражена и в литературе. Известно, что в высоких дозах кортизол снижает синтез коллагена, а в низких дозах усиливает [11]. При этом сниженный уровень пролактина способствует проявлению эффектов низкой концентрации кортизола [187]. Кроме того, низкий уровень кортизола, по данным литературы, вызывает повышение продукции фиброгенного гормона СТГ [173]. И наконец, в клинической группе повышена концентрация TGF- β_1 , который отражает активность процесса фиброобразования и играет ключевую роль в формировании гипертрофического рубца. Показано, что увеличение TGF- β_1 в рубце приводит к усилению выработки фибробластами ключевых компонентов внеклеточного матрикса (коллагена типа I и III) и активной трансформации этих клеток в миофибробласты [114]. Указанные изменения перечисленных показателей крови, направленные на стимуляцию

коллагеногенеза, в совокупности могут осуществлять мощный кумулятивный фиброгенный эффект, который реализуется через гиперпродукцию коллагена.

В нарушениях ремоделирования рубцовой ткани, согласно предложенной схеме (Рисунок 14), роль патогенетических факторов принадлежит низкой концентрации в крови кортизола и TNF- α ($\downarrow\downarrow$ Крт, \downarrow TNF- α) и повышенному уровню TGF- β_1 (\uparrow TGF- β_1). Показано, что избыток TGF- β_1 снижает экспрессию матричных металлопротеаз за счет стимуляции синтеза тканевых ингибиторов металлопротеаз в фибробластах [114], а это, в свою очередь, ведет к нарушению процесса деградации коллагена, ремоделирования рубцовой ткани и избыточному накоплению коллагена в рубце. По данным литературы, при нормализации сывороточного TGF- β_1 было получено значительное клиническое улучшение качества и объема рубца [124]. Низкий уровень кортизола тоже тормозит деградацию коллагена, т. к. нарушает синтез матричных металлопротеаз [83], а дефицит TNF- α ведет возрастанию продукции TGF- β_1 [122] и к нарушению ремоделирования рубцовой ткани за счет ингибиции коллагеназы [72, 253].

Таким образом, у пациенток клинической подгруппы изменения показателей крови, направлены, преимущественно, на поддержание гиперпродукции коллагена. Особое внимание привлекает появление в этой подгруппе повышенных концентраций двух показателей реактивности, обладающих мощным фиброгенным действием – СТГ и TGF- β_1 . Кроме того, в этой подгруппе статистически значимо определяется дефицит двух важнейших показателей реактивности: TNF- α (главного регулятора всех звеньев воспалительной и иммунной реакций) и кортизола (одного из основных адаптогенных гормонов). Вероятно, именно эти обстоятельства не позволяют достичь успеха при лазерном лечении гипертрофических рубцов. TNF- α синтезируется в основном моноцитами и макрофагами [10], следовательно, его дефицит обусловлен, вероятнее всего, функциональной неполноценностью макрофагального звена. Создание множественных микроочагов повреждения в рубцовой ткани (с помощью лазерных перфораций), в которых индуцируется

новый запуск цитокинового каскада, вероятно, могло бы стимулировать функции макрофагов, но этому препятствует недостаток энергии в клетках, возникший в условиях дефицита кортизола, более значительного, чем в субклинической подгруппе ($p < 0,001$ Таблица 9). На фоне повышенной продукции фиброгенных СТГ и TGF- β_1 это препятствие, по-видимому, становится непреодолимым для лазерного лечения.

На основании представленной логической цепочки рассуждений пациенткам клинической подгруппы необходимо восполнение дефицита кортизола. Для проверки этого вывода всем пациенткам клинической подгруппы был выбран другой метод лечения, который проведен через 3 месяца после лазерного лечения и заключался в восполнении дефицита кортизола (1–2 внутриочаговых инъекции синтетического глюкокортикоидного гормона (ГК) триамцинолона в дозе 40 мг/мл, таблица 13). Через 1 месяц после этого уменьшилась пигментация, плотность, высота рубца и устранился зуд, и рубец по этим параметрам не отличался от нормотрофического. Таким образом, восполнение дефицита кортизола привело к существенному улучшению параметров рубца и приближению большинства характеристик к их состоянию в нормотрофическом рубце.

Таблица 13. Параметры гипертрофических рубцов у пациенток клинической подгруппы до и после лечения триамцинолоном

Клинические признаки в баллах (Me (Q25,75))	Нормотрофические (n=15) Группа 1	Гипертрофические рубцы		U-критерий, p	
		После лазерного лечения (n=15) Группа 2кл	После инъекций ГК (n=15) Гр. 2кл/ГК	(1–2кл/ГК)	(2кл–2кл/ГК)
Гиперемия	0,0(0,0-0,0)	1(1,0-1,2)	1,0(1,0-1,3)	<0,001	=0,500
Пигментация	1(1,0-1,0)	1(1,0-1,3)	0,85(0,0-1,0)	=0,238	<0,001
Плотность	1(1-1)	1,85(1,0-2,0)	0,0(0,0-0,1)	<0,001	<0,001
Высота	0,0(0,0-0,0)	1,45(1,0-2,0)	0,0(0,0-0,3)	=0,111	<0,001
Зуд	0,0(0,0-0,0)	1(0,7-1,0)	0,0(0,0-0,0)	=1,000	<0,001

Сопоставление и обобщение представленных в этой главе результатов клинико-лабораторного обследования пациенток с гипертрофическими рубцами и дискриминантного анализа полученных данных дал возможность:

- выделить из 27 показателей крови, оцененных у пациенток с гипертрофическими рубцами, наиболее информативные показатели крови, которые имеют патогенетическое значение для гипертрофических рубцов;
- установить различия по выделенным показателям крови у пациенток с положительным или отрицательным результатом лазерного лечения гипертрофических рубцов;
- прогнозировать результат лазерного лечения по уравнениям линейных классификационных функций;
- провести анализ взаимоотношений между клиническим состоянием гипертрофических рубцов и измененными показателями крови;
- получить клиническое подтверждение справедливости предложенной схемы патогенетически значимых изменений показателей крови, влияющих на результат их лазерного лечения гипертрофических рубцов.

3.3. Исследование ассоциации измененных показателей крови с результатом лазерного лечения келоидных рубцов

3.3.1. Клиническая характеристика келоидных рубцов после лазерного лечения

Клинический анализ качества келоидных рубцов, проведенный через 3 месяца после лазерного лечения, как и в группе с гипертрофическими рубцами, показал два противоположных результата лазерного лечения: положительный, с изменением клинических параметров в сторону их уменьшения, и отрицательный, с сохранением или усилением всех признаков келоидного рубца.

На основании этих отличий дальнейшее формирование группы с келоидными рубцами (группа 3) базировалось на разделении ее на две

подгруппы: Злк – третья, с лабильными келоидами (положительный результат лазерного лечения, 15 человек, возраст 24 (20–27) лет), Зстк – третья, со стабильными келоидами (не изменившими своих клинических характеристик после лечения, 15 человек, возраст 26 (23–27) лет).

Результаты, полученные после полной комплектации подгрупп (Таблица 14), показали, что положительный результат лечения келоидных рубцов характеризовался отсутствием пигментации, снижением плотности рубца в 1,5 раза и его высоты (в мм) в 2 раза. Высота рубца при этом так и не достигла нулевых значений, а гиперемия сохранялась в связи с ранним сроком формирования рубцов. Зуд проявлялся в единичных случаях. Отрицательный результат лечения выражался в отсутствии изменения плотности рубцов, увеличении их высоты в мм (в 1,3 раза) и гиперемии (в 1,5 раза). Усиление зуда было незначительным, хотя и статистически значимым, а пигментация снижалась.

Таблица 14 – Клиническая характеристика рубцов у пациенток с положительным и отрицательным результатами лечения келоидных рубцов

Признаки (баллы) / Группы	Группа 1 НР(n=15)	КР – Злк (n=15)				КР–Зстк (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)	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 _{мм}	0(0;0)	3(2;4)	1,5(1; 2)	<0,001	=0,001	3(3;4)	4(3,5;4,5)	<0,001	=0,005
	баллы	0(0;0)	2(2;2)	1(1;1)	<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: результаты представлены медианой с нижним и верхним квартилями Me (Q25; Q75); p-уровень показывает различия изучаемых параметров рубца после лечения в данной подгруппе по сравнению: p₁ – с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни), p₂ – до лечения (в этой же подгруппе, по T-критерию Вилкоксона).

Общий показатель рубца (ОПР) демонстрирует изменение его клинических характеристик после лечения наиболее наглядно. В подгруппе Злк величина ОПР уменьшилась после лечения и превышала контрольное значение

лишь в 2,7 раза, а не в 5 раз, как было до лечения. В подгруппе Зстк этот показатель келоидных рубцов после лечения не уменьшился, а даже увеличился в 1,2 раза по сравнению с его значением до лазерного лечения.

3.3.2. Ретроспективный анализ исследуемых показателей крови при разном результате лечения келоидных рубцов

Для выявления факторов, влияющих на результат лечения, был проведен анализ всех исследуемых показателей крови, определяемых у пациенток подгрупп с лабильными келоидами и со стабильными келоидами до начала лечения (Таблица 15), в сравнении с показателями контрольной группы (с нормотрофическими рубцами).

Пациентки подгруппы с лабильными келоидами перед лечением имели отличия от пациенток контрольной группы (с нормотрофическими рубцами) по пяти исследуемым показателям реактивности организма, остальные показатели отличий не проявляли.

В частности, у этих пациенток выявлялось статистически значимое повышение в 1,2 раза количества в крови Ся-нейтрофилов, в 1,25 раза – концентрации TNF- α и в 2,9 раза – концентрации IL-10, а также снижение в 1,5 раза концентрация ЛГ и в 1,7 раза – кортизола. Кроме этого, отмечалась тенденция к уменьшению количества лимфоцитов и пролактина.

Учитывая функциональное значение перечисленных показателей, можно предположительно выделить ряд отличительных особенностей реактивности организма у пациенток данной подгруппы, определяющих условия для формирования келоидных рубцов, имеющих лабильный характер келлоидогенеза. Выявленное статистически значимо более высокое, по сравнению с контрольной группой, содержание в крови Ся-нейтрофилов (участников острой фазы воспаления) и провоспалительного цитокина TNF- α в сочетании с тенденцией к уменьшению количества лимфоцитов (что отражает торможение перехода острой фазы воспаления к репаративной фазе) в

совокупности можно трактовать как изменения, направленные на активацию процессов острой фазы воспаления. Фоном, усиливающим действие вышеописанных факторов, служит сниженный уровень кортизола и тенденция к уменьшению уровня пролактина.

Таблица 15 – Сравнительный анализ исследуемых показателей крови у пациенток с разным результатом лечения келоидных рубцов

Показатели крови/ Группы	Референтное значение	Группа 1 (контроль)	Подгруппы по результату лазерного лечения келоидных рубцов		
			Подгруппа 3лк	Подгруппа 3стк	U-критерий, p
Общий анализ крови					
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	4-8,8	6,1 (4,3-6,2)	6,1 (5,6-6,7)	5,8 (5,4-5,9)	p1-3лк =0,8 p1-3стк =0,6 p3лк-3стк =0,4
СЯ-нейтрофилы (x10 ⁹ /л)	1,8-6,3	2,9 (2,2-3,2)	3,5 (3-3,8)	3,4 (2,9-3,9)	p1-3лк =0,005 p1-3стк =0,02 p3лк-3стк =0,7
ПЯ-нейтрофилы (x10 ⁹ /л)	0,03-0,1	0,06 (0,04-0,1)	0,07 (0,06-0,08)	0,07 (0,06-0,1)	p1-3лк =0,7 p1-3стк =0,8 p3лк-3стк =0,9
Моноциты (x10 ⁹ /л)	0,09-0,6	0,6 (0,4-0,8)	0,45 (0,4-0,6)	0,42 (0,3-0,6)	p1-3лк =0,1 p1-3стк =0,1 p3лк-3стк =0,7
Лимфоциты (x10 ⁹ /л)	1,2-3	2,0 (1,6-2,9)	1,8 (1,6-2,1)	1,8 (1,4-2,2)	p1-3лк =0,1 p1-3стк =0,09 p3лк-3стк =0,9
Эозинофилы (x10 ⁹ /л)	0,02-0,3	0,1 (0,05-0,13)	0,1 (0,07-0,13)	0,1 (0,04-0,11)	p1-3лк =0,6 p1-3стк =0,8 p3лк-3стк =0,2
Базофилы (x10 ⁹ /л)	0,0-0,06	0,02 (0,01-0,06)	0,06 (0,01-0,07)	0,05 (0,01-0,07)	p1-3лк =0,4 p1-3стк =0,3 p3лк-3стк =0,9
Гормональный профиль					
T ₄ св., (пмоль/л)	7,8-14,4	14,6 (13,6-15,3)	14,9 (14,1-15,3)	14,9 (13,8-15,9)	p1-3лк =0,2 p1-3стк =0,2 p3лк-3стк =0,8
ТТГ, (мкМе/мл)	0,4-4	1,6 (1-1,9)	1,8 (1,2-2,1)	1,4 (1,0-1,8)	p1-3лк =0,6 p1-3стк =0,5 p3лк-3стк =0,2
Пролактин, (мкМе/мл)	70,8-566	406,0 (358- 476,7)	338,4 (268,1-426,3)	290,7 (218-310,9)	p1-3лк =0,1 p1-3стк =0,02 p3лк-3стк =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)	p1-3лк =0,01 p1-3стк <0,001 p3лк-3стк =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	p1-3лк =0,1 p1-3стк <0,001 p3лк-3стк =0,002
ФСГ, (мМе/мл)	3,5-12,5	4,2 (3,8-6,1)	5,7 (5,1-6,5)	5,3 (4,8-6,1)	p1-3лк =0,1 p1-3стк =0,2 p3лк-3стк =0,4
Эстрадиол (мМе/мл)	0,01-0,6	0,3 (0,2-0,4)	0,3 (0,24-0,4)	0,3 (0,2-0,3)	p1-3лк =0,4 p1-3стк =0,3 p3лк-3стк =0,06
Прогестерон (нмоль/л)	1,07-5,3	4,2 (4,1-6)	3,9 (2,8-5,2)	3,7 (3,1-4,5)	p1-3лк =0,2 p1-3стк =0,1 p3лк-3стк =0,7

Тестостерон (нмоль/л)	0,35-2,6	2,2 (1,6-3,0)	2,6 (1,7-3,7)	1,8 (1,5-2,0)	$p_{1-3лк} = 0,5$ $p_{1-3стк} = 0,07$ $p_{3лк-3стк} = 0,03$
Кортизол (нмоль/л)	185-670	577,0 (506,0-733,0)	340,5 (254,9-390)	287,3 (222,5-367,4)	$p_{1-3лк} < 0,001$ $p_{1-3стк} < 0,001$ $p_{3лк-3стк} = 0,4$
Липидограмма					
Триглицериды, (ммоль/л)	1,7-2,25	64 (0,5-1,0)	0,7 (0,6-0,8)	0,8 (0,7-0,9)	$p_{1-3лк} = 0,7$ $p_{1-3стк} = 0,2$ $p_{3лк-3стк} = 0,1$
Холестерин, (ммоль/л)	5,2-6,2	4,4 (3,5-5,5)	4,4 (3,9-4,8)	4,4 (3,9-5,1)	$p_{1-3лк} = 0,9$ $p_{1-3стк} = 0,8$ $p_{3лк-3стк} = 1,0$
ЛПВП, (ммоль/л)	>1,3	1,3 (1,2-2,1)	1,4 (1,2-1,5)	1,5 (1,4-1,6)	$p_{1-3лк} = 0,5$ $p_{1-3стк} = 0,5$ $p_{3лк-3стк} = 0,06$
ЛПОНП (ммоль/л)	0,26-1,4	0,3 (0,23-0,34)	0,3 (0,3-0,4)	0,3 (0,3-0,4)	$p_{1-3лк} = 0,4$ $p_{1-3стк} = 0,09$ $p_{3лк-3стк} = 0,2$
ЛПНП, (ммоль/л)	<3,0	2,9 (1,9-3,1)	2,7 (2,4-3,3)	2,5 (2,0-3,0)	$p_{1-3лк} = 0,8$ $p_{1-3стк} = 0,5$ $p_{3лк-3стк} = 0,3$
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)	$p_{1-3лк} = 0,02$ $p_{1-3стк} = 0,001$ $p_{3лк-3стк} = 0,2$
IL-4 (пг/мл)	0-6	5,4 (4,7-5,4)	6,8 (3,1-11,5)	4,8 (3,5-5,2)	$p_{1-3лк} = 0,8$ $p_{1-3стк} = 0,1$ $p_{3лк-3стк} = 0,5$
IL-6 (пг/мл)	1-10	0,8 (0,5-5,0)	1,0 (0,5-1,2)	1,8 (0,6-2,8)	$p_{1-3лк} = 0,5$ $p_{1-3стк} = 0,9$ $p_{3лк-3стк} = 0,2$
IL-10 (пг/мл)	0-31	3,0 (0,01-7,9)	8,7 (5,0-10,3)	0,01 (0,01-0,74)	$p_{1-3лк} = 0,04$ $p_{1-3стк} = 0,04$ $p_{3лк-3стк} < 0,001$
TGF- β_1 (нг/мл)	0-37,7	28,6 (21,7-45,0)	29,9 (29,9-34,3)	26,8 (21,10-30,6)	$p_{1-3лк} = 0,8$ $p_{1-3стк} = 0,3$ $p_{3лк-3стк} = 0,2$

Примечание: данные представлены медианой с квантилями Me (Q25; Q75), сравнение данных проведено по U-критерию Манна-Уитни.

Эти данные указывают на ослабление противовоспалительного, антипролиферативного и антифибротического действия, а также адаптационной реакции, возникающей на повреждение и рубцевание [11, 80, 216].

Предположительная причина сниженного уровня кортизола у пациенток с лабильными келоидными рубцами может быть определена, с высокой долей вероятности, при сопоставлении полученных данных. В этой подгруппе уровни холестерина (субстрата для стероидогенеза) и антиатерогенного агента ЛПВП (обеспечивающего удаление избытка холестерина из клеток в печень) находятся в диапазоне нормы, а уровни половых стероидов (тестостерона, эстрадиола) проявляют тенденцию к повышению. При этом статистически значимо ($p < 0,001$) снижен в 1,7 раза уровень кортизола. Это дает основание

полагать, что стероидогенез у пациенток данной подгруппы не страдает, а причина снижения кортизола, вероятно, заключается в избыточном расходовании этого гормона, вызванного длительным напряжением адаптационных механизмов (и/или конкуренцией за субстрат между половыми стероидами и кортизолом).

Таким образом, сниженный уровень кортизола в сочетании с повышенным количеством Ся-нейтрофилов и TNF- α отражают провоспалительные влияния, способствующие формированию зон роста в келоидной ткани.

Низкий уровень ЛГ тоже вносит свой вклад в келоидогенез. Этот гормон стимулирует продукцию матричных металлопротеаз и других медиаторов [92], повышающих проницаемость сосудов, активность протеолиза и разрыхление соединительной ткани, а торможение этих эффектов при сниженной концентрации ЛГ предрасполагает к обезвоживанию и уплотнению рубцовой ткани.

Особое значение имеет статистически значимое повышение концентрации противовоспалительного IL-10, которое можно, вероятно, расценивать как компенсаторную реакцию, направленную на ограничение патогенного влияния TNF- α и других провоспалительных факторов, т. к. IL-10 способен ингибировать ключевой регулятор воспаления и стимуляции апоптоза – сигнальный путь NF- κ B в фибробластах [44], что ведет к подавлению пролиферации фибробластов и синтеза коллагена [45].

Таким образом, указанные изменения показателей крови в подгруппе с лабильными келоидными рубцами (увеличенное количество Ся-нейтрофилов, сниженные уровни кортизола и ЛГ, повышенная концентрация провоспалительного цитокина TNF- α) создают среду, благоприятную для келоидогенеза, но параллельно у пациенток этой подгруппы активированы и противовоспалительные механизмы (высокий уровень противовоспалительного IL-10). Вероятно, эта особенность, на фоне отсутствия значимых изменений

СТГ и пролактина, дает возможность для коррекции рубцевания лазерным воздействием.

В подгруппе со стабильными келоидами по окончании лазерного лечения вновь формировался келоидный рубец с тенденцией дальнейшего роста (результат лечения отрицательный). Исходные (перед лечением) изменения показателей крови в этой подгруппе отличались от группы с нормотрофическими рубцами многократным увеличением в крови уровня СТГ (в 14,5 раз), уменьшением уровня пролактина (в 1,4 раза, $p=0,02$), а также изменением практически тех же показателей, что и в подгруппе с лабильными келоидами, но в большей степени. В частности, у пациенток подгруппы со стабильными келоидными рубцами уровень TNF- α превышал его значение в группе контроля в 1,5 раза ($p=0,001$) (при лабильных келоидах – в 1,25 раза). Более значительным в этой подгруппе было снижение кортизола – в 2 раза ($p<0,001$) (при лабильных келоидах – в 1,7 раза), ЛГ – в 2 раза ($p<0,001$) (при лабильных келоидах – в 1,5 раза). Но особенно привлекло внимание резкое падение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 ($p<0,001$), который определялся в следовых количествах (0,01(0,01-0,74) нг/мл). Количество Ся-нейтрофилов было увеличено в той же степени, как и при лабильных келоидах.

Следует отметить, что снижение почти вдвое концентрации кортизола в группе со стабильными келоидными рубцами сопровождается тенденцией к снижению всех половых стероидов, несмотря на тенденцию к повышению ЛПВП и нормальный уровень холестерина. Следовательно, у пациенток этой подгруппы наблюдается торможение всего стероидогенеза, но, тем не менее, больше всего страдает продукция кортизола, что наталкивает на мысль об особых причинах (генетических?), вызывающих снижение уровня этого гормона.

В целом представленные данные свидетельствуют о том, что при стабильных келоидах в организме устанавливаются выраженные сдвиги в гормональном и цитокиновом спектре, способствующие формированию келоида. Из-за низкого уровня кортизола организм не способен реагировать на

повреждение адаптационной реакцией и ограничивать избыточную воспалительную реакцию, а низкий уровень пролактина и высокий уровень СТГ способствуют стимуляции фиброгенеза [106, 131]. Кроме того, у пациенток этой подгруппы практически снят противовоспалительный цитокиновый блок (падением уровня IL-10 до следовых количеств), а деструктивные процессы в келоиде пролонгируются повышенным количеством Ся-нейтрофилов и TNF- α [174].

На основании представленных результатов можно выделить следующие отличительные особенности среды, в которой существуют лабильные и стабильные келоидные рубцы:

- лабильные келоидные рубцы, реагирующие положительным результатом на лазерное лечение, существуют в среде, которая характеризуется умеренно выраженными сдвигами в сторону увеличения провоспалительных регуляторных влияний (сниженная концентрация кортизола, повышенный уровень провоспалительного цитокина TNF- α и количество Ся-нейтрофилов), компенсированных противовоспалительным влиянием высокой концентрации IL-10;
- стабильные келоиды, не реагирующие на лазерное лечение, существуют в условиях ярко выраженного увеличения провоспалительных и профиброзных регуляторных влияний (низкий уровень кортизола и пролактина, высокий уровень СТГ и TNF- α) и почти полного отсутствия в крови противовоспалительного цитокина IL-10.

Решающим отличием между выделенными двумя типами келоидов представляется, на наш взгляд, наличие или отсутствие в крови противовоспалительного цитокина IL-10.

3.3.3. Парный дискриминантный анализ по исследуемым показателям крови при разном результате лечения келоидных рубцов

Парный дискриминантный анализ подтвердил выводы, сделанные на основании результатов описательной статистики, и конкретизировал диапазон отличительных признаков для разделения группы с келоидными рубцами на две подгруппы, выделив два наиболее информативных показателя крови. К этим показателям отнесены противовоспалительный ИЛ-10 и профиброзный гормон СТГ. Каноническое уравнение имеет следующий вид: $K_{3лк-3стк} = 90 + 80 \times \text{ИЛ-10} + 100 \times \text{СТГ}$. В таблице 16 приведены данные дискриминантного анализа (суммарный показатель соответствия группирования 90%).

Как и предполагалось выше, из этих показателей наибольший вклад (80,5%) в разделение подгрупп вносит противовоспалительный цитокин ИЛ-10. Это связано с диаметрально противоположным изменением концентрации ИЛ-10 у пациенток с лабильными и стабильными келоидами. При лабильных келоидах его концентрация значительно увеличивается (в 2,9 раза по отношению к контрольной группе, $p=0,04$), а при стабильных келоидах падает почти до нуля (с 3,0 до 0,01 нг/мл). Второе место по величине вклада в разделение подгрупп занимает СТГ (19,5%), уровень которого не отличается от контрольного значения в подгруппе с лабильными келоидами, но избыточно увеличен в 14,5 раз в подгруппе со стабильными келоидами ($p<0,001$).

Таблица 16 – Наиболее информативные признаки, отличающие подгруппу с лабильными келоидами от подгруппы со стабильными келоидными рубцами

Итоги дискриминантного анализа между подгруппами с лабильными и стабильными келоидными рубцами Лямбда Уилкса: 0,45536, F (2,27)=16,147 $p<0,001$			
Признаки	% вклада	F-критерий Фишера	p-уровень
ИЛ-10	80,5	17,1	<0,001
СТГ	19,5	3,9	0,05

Полученный результат дискриминантного анализа становится понятен, если учесть антагонистические эффекты СТГ и ИЛ10 на пролиферативную активность клеток и процесс апоптоза, ключевым регулятором которых является сигнальный путь (ядерный фактор) NF-kB. Известно, что аутокринная

продукция СТГ человека усиливает клеточную пролиферацию за счет активации NF-κB (65 кДа) и подавления экспрессии E-кадгерина. Кроме того, в исследованиях *in vitro* показано, что усиленная экспрессия сигнального пути NF-κB не только значительно увеличивает пролиферацию клеток, но и снижает апоптоз [57]. В свою очередь, установлено, что IL-10 способен ингибировать сигнальный путь NF-κB в фибробластах [224]. Следовательно, повышенную концентрацию в крови IL-10 на фоне нормального уровня СТГ (при лабильных келоидах) можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма, направленную на ограничение патогенного влияния TNF-α и других провоспалительных факторов. И наоборот, дефицит IL-10 на фоне избыточной концентрации СТГ означает дисбаланс между про- и противовоспалительными механизмами регуляции воспаления, который поддерживает келоидогенез (при стабильных келоидах).

Выявленные дискриминантным анализом информативные показатели крови, отличающие исследуемые подгруппы с келоидными рубцами (СТГ и IL-10), могут быть использованы в качестве прогностических критериев положительного или отрицательного результата лазерного лечения келоидных рубцов с помощью расчета уравнений ЛКФ и их конечных значений для каждой исследуемой группы: ЛКФ_{злк} – для подгруппы с лабильными келоидными рубцами, ЛКФ_{зстк} – для подгруппы со стабильными рубцами:

$$\text{ЛКФ}_{\text{злк}} = -2,8 + 0,5 \times \text{IL-10} + 0,08 \times \text{СТГ}$$

$$\text{ЛКФ}_{\text{зстк}} = -1,8 + 0,06 \times \text{IL-10} + 0,3 \times \text{СТГ}$$

Учитывая достаточно высокий суммарный показатель соответствия группирования при разделении группы с келоидными рубцами на две подгруппы – 90% (в подгруппе с лабильными рубцами – 80%, в группе со стабильными келоидами – 100%), предложенная методика прогнозирования результата лазерного лечения келоидных рубцов с помощью уравнений ЛКФ может оказать существенную помощь врачу при выборе способа лечения.

3.3.4. Дискриминантный и регрессионный анализ исследуемых показателей крови у подгрупп пациенток с келоидными рубцами

Как и в предыдущей главе, с помощью многофакторного дискриминантного анализа выявлялись показатели крови, имеющие ведущее значение в патогенезе «лабильных» и «стабильных» келоидных рубцов. С помощью регрессионного анализа выяснялись возможные механизмы формирования установленных особенностей.

Дискриминантный анализ проводился попарно, сравнением каждой исследуемой подгруппы пациенток с келоидными рубцами с контрольной группой (нормотрофические рубцы), что позволило определить наиболее информативные, патогенетически значимые показатели, отличающие реактивность организма пациенток исследуемых подгрупп.

В результате дискриминантного анализа для каждой исследуемой подгруппы пациенток с келоидными рубцами получены уравнения канонических величин, которые у пациенток с лабильными и стабильными келоидами содержат различный набор наиболее информативных показателей, отличающий эти подгруппы пациенток от контрольной группы.

Для подгруппы с лабильными келоидами уравнение канонических величин содержит 2 отличительных признака: $K_{1-3лк} = 0,14 - 0,007 \times K_{рт} + 1,0 \times Cя$.

В таблице 17 показан весовой вклад этих показателей (F-критерий Фишера и % вклада) в разделение групп с лабильными келоидами и с нормотрофическими рубцами (суммарный показатель соответствия группирования – 90%). Видно, что при лабильных рубцах, положительно реагирующих на лазерное лечение, наибольшее значение имеет изменение уровня кортизола (76,0%), чем вклад нейтрофилов (24,0%).

Для подгруппы со стабильными келоидами уравнение канонических величин включает 4 признака:

$$K_{1-3стк} = 0,76 + 0,008 \times K_{рт} - 1,0 \times Cя - 0,09 \times СТГ - 0,3 \times TNF-\alpha$$

Таблица 17 – Наиболее информативные признаки, отличающие подгруппу с лабильными келоидами от контрольной группы

Итоги дискриминантного анализа между группой с нормотрофическими рубцами и подгруппой с лабильными келоидными рубцами Лямбда Уилкса:0, 36607, F (2,27)=23,378 p< 0,001			
Признаки	% вклада	F-критерий Фишера	p-уровень
Кортизол	76,0	33,1	<0,001
Ся-нейтрофилы	24,0	10,5	0,003

Суммарный показатель соответствия группирования составил 100% (для контрольной группы 100%, для подгруппы со стабильными келоидами – 100%). При этом 2 показателя характеризуют гормональный профиль (по концентрации кортизола и СТГ), 1 показатель (TNF- α) относится к цитокиновому профилю и 1 показатель – Ся-нейтрофилы. Весовой вклад (Таблица 18) изменений в гормональном профиле составляет 76,9% и превышает вклад цитокинов (6,1%) в 12 раз, а вклад Ся-нейтрофилов – в 9,1 раз, что указывает на максимально высокую значимость гормонального дисбаланса для стабильных келоидов.

Таблица 18 – Наиболее информативные признаки, отличающие подгруппу со стабильными келоидами от контрольной группы

Итоги дискриминантного анализа между группой с нормотрофическими рубцами и подгруппой со стабильными келоидными рубцами Лямбда Уилкса: 0,16887, F (4,25)=30,761 p< 0,001			
Признаки	% вклада	F-критерий Фишера	p-уровень
Кортизол	67,8	41,1	<0,001
Ся-нейтрофилы	17	10,3	<0,001
СТГ	9,1	5,5	0,027
TNF- α	6,1	3,7	0,048

Сравнивая уравнения канонических величин, полученные для обеих подгрупп (Злк и Зстк), легко увидеть, что они содержат два одинаковых показателя – кортизол и Ся-нейтрофилы. При этом по величине весового вклада у обеих подгрупп кортизол стоит на 1 месте, а Ся-нейтрофилы на 2-ом месте,

что, вероятно, означает обязательное участие этих факторов в создании условий для келоидогенеза.

Более того, изменения этих двух показателей в обеих подгруппах имеют одинаковую направленность: уровень кортизола снижен, а численность Ся-нейтрофилов повышена, но степень выраженности этих изменений разная – при лабильных келоидах умеренная, при стабильных келоидах высокая.

Таким образом, проведенный дискриминантный анализ дал возможность вычленив наиболее информативные общие (характерные для формирования всех келоидов) показатели при келоидных рубцах – низкий кортизол и повышенное содержание Ся-нейтрофилов. У пациенток с лабильными келоидами наибольшую информативность имеют только эти общие показатели, а для стабильных келоидов определены дополнительно еще два фактора – увеличенный уровень СТГ и TNF- α .

Следует отметить, что сочетание сниженного уровня кортизола и увеличенного количества Ся-нейтрофилов обнаружено не только при келоидных рубцах, но и у пациенток субклинической подгруппы при гипертрофических рубцах. Учитывая патогенетическое значение этих факторов в нарушении процесса рубцевания, которое подробно обсуждалось в гл. 3.2, можно резюмировать, что все келоидные рубцы формируются в условиях ослабленной адаптивной способности организма (сниженный кортизол) и пролонгированной воспалительной реакции (повышенное количество Ся-нейтрофилов).

Для того, чтобы прояснить вопрос о дополнительных условиях, требующихся для формирования лабильных келоидов, необходимо обратиться к каноническому уравнению, которое отражает различия между келоидными и гипертрофическими рубцами (гл. 3.1): $K_{2-3} = 1,8 - 0,7 \times \text{TNF-}\alpha - 1,0 \times \text{Tc} + 0,005 \times \text{Kрт}$. В этом уравнении фигурируют 2 дополнительных фактора – TNF- α и тестостерон. Уровень анаболического гормона тестостерона при лабильных келоидах имеет тенденцию к повышению, при стабильных келоидах – к понижению. Из этих данных следует, что в лабильных келоидах активация

коллагеногенеза регулируется тестостероном. Уровень TNF- α (обладающего провоспалительным и антиапоптотическим эффектами) при лабильных келоидах умеренно повышен, при стабильных келоидах – существенно повышен. Вероятно, именно этот дополнительный фактор определяет дисплазию рубцовой ткани при келоидогенезе. Это может быть связано с тем, что TNF- α активирует в фибробластах антиапоптотические гены через сигнальный путь NF- κ B и его гены-мишени [158].

Таким образом, в лабильных келоидах формирование субэпидермальной зоны (отек и периваскулярная инфильтрация) и зоны роста (пролиферация клеток, гипоксия и дисплазия рубцовой ткани) происходит в условиях низкого уровня кортизола и повышенного уровня TNF- α , а активация синтеза коллагена в глубокой зоне рубца – под влиянием тенденции к повышению уровня тестостерона. Перечисленные эффекты в лабильных келоидах могут существенно ограничиваться повышенной концентрацией IL-10, который является одним из факторов, отличающих лабильные келоиды от стабильных (каноническое уравнение в п/гл. 3.3.3: $K_{3лк-3стк} = 90 + 80 \times IL-10 + 100 \times СТГ$). Этот противовоспалительный цитокин способен подавлять индукцию ферментов, разрушающих коллаген, пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, а также ингибировать ключевой регулятор воспаления и стимуляции апоптоза – сигнальный путь NF- κ B в фибробластах [231]. Вероятно, положительный результат лазерного лечения в подгруппе с лабильными келоидами связан именно с этими особенностями среды, в которой существует келоид.

В стабильных келоидах условия для пролиферативных процессов, гипоксии и дисплазии рубцовой ткани, описанные выше, углубляются за счет более низкого уровня кортизола, более высокого уровня TNF- α и почти полного отсутствия их антагониста – противовоспалительного IL-10. При этом причина гиперстимуляции коллагеногенеза – избыточно повышенный уровень СТГ.

Сравнение трех канонических уравнений, описывающих характерные отличительные признаки, позволило выделить наиболее яркие отличия между подгруппами:

- K_{1-3} (для общей группы с келоидными рубцами) содержит 7 показателей – кортизол, тестостерон, СТГ, ФСГ, Ся-нейтрофилы, TNF- α , TGF- β_1 (каноническое уравнение K_2 в главе 3.1, стр. 75),
- $K_{1-3лк}$ (для подгруппы с лабильными келоидами) содержит 2 признака – кортизол, Ся-нейтрофилы,
- $K_{1-3стк}$ – (для подгруппы со стабильными келоидами) содержит 4 признака – кортизол, Ся-нейтрофилы, СТГ, TNF- α .

Оказалось, что уравнение для подгруппы с лабильными келоидами $K_{1-3лк}$ содержит лишь два показателя из общего уравнения K_{1-3} – кортизол и Ся-нейтрофилы, а уравнение для подгруппы со стабильными келоидами $K_{1-3стк}$ – четыре показателя – кортизол, Ся-нейтрофилы, СТГ и TNF- α . Из этого сравнения следует, что основные условия для келоидогенеза (уравнение K_{1-3}) максимально проявляются в подгруппе со стабильными келоидами, и в меньшей степени – в подгруппе с лабильными келоидами.

Выявленные отличия в изменении показателей крови у пациенток с лабильными и стабильными келоидными рубцами составили основу для регрессионного анализа исследуемых показателей, который позволяет выявить их взаимосвязи и таким образом прояснить возможные причины (механизмы) различий в изменении показателей крови у пациенток исследуемых групп.

Регрессионный анализ проведен с целью установления зависимости каждого показателя (зависимая переменная) из полученных канонических уравнений ($K_{1-3лк}$ и $K_{1-3стк}$) от остальных исследуемых показателей крови (независимые переменные), отличающихся статистически значимо.

Степень соответствия регрессионной модели эмпирическим данным проверялась по коэффициенту детерминации R^2 и оценивалась, как высокая, при $R^2 > 0,7$ [15].

Получены следующие уравнения множественной регрессии:

- для контрольной группы:

$$\text{Ся (гр.1)} = 0,004 \times \text{Крт} (R^2=0,93, p<0,001)$$

$$\text{Прл (гр.1)} = 59,5 \times \text{ЛГ} + 142,3 \times \text{СТГ} (R^2=0,95, p<0,001)$$

$$\text{ЛГ(гр.1)} = 0,01 \times \text{Прл} - 1,8 \times \text{СТГ} + 0,7 \times \text{TNF-}\alpha \quad (R^2=0,95, p<0,001)$$

$$\text{СТГ(гр.1)} = 0,004 \times \text{Прл} - 0,1 \times \text{ЛГ} + 0,3 \text{ TNF-}\alpha - 0,001 \text{Крт} \quad (R^2=0,84, p<0,001)$$

$$\text{Крт(гр.1)} = 107,0 \times \text{Ся} + 90,9 \times \text{TNF-}\alpha - 167,7 \text{СТГ} + 0,5 \text{ПРЛ} \quad (R^2=0,96, p<0,001)$$

$$\text{TNF-}\alpha \text{ (гр.1)} = 0,004 \times \text{Крт} - 0,07 \times \text{IL-10} \quad (R^2=0,9, p<0,001)$$

$$\text{IL10 (гр.1)} = 5,3 \times \text{Ся} - 4,3 \times \text{TNF-}\alpha \quad (R^2=0,7, p<0,001);$$

– для подгруппы с лабильными келоидами:

$$\text{Ся (гр.3лк)} = 0,7 \times \text{TNF-}\alpha + 0,07 \times \text{IL-10} + 0,002 \times \text{Крт} \quad (R^2=0,98, p<0,001)$$

$$\text{Прл (гр.3лк)} = 92,7 \times \text{Ся} \quad (R^2=0,84, p<0,001)$$

$$\text{ЛГ (гр.3лк)} = 0,01 \times \text{Крт} \quad (R^2=0,77, p<0,001)$$

$$\text{СТГ(гр.3лк)} = 0,006 \times \text{Крт} - 0,4 \times \text{ЛГ} - 0,2 \times \text{IL-10} + 0,8 \times \text{Ся} \quad (R^2=0,81, p<0,001)$$

$$\text{Крт(гр.3лк)} = 100,8 \times \text{Ся} + 44,0 \times \text{ЛГ} + 36,3 \times \text{СТГ} - 74,8 \times \text{TNF-}\alpha \quad (R^2=0,94, p<0,001)$$

$$\text{TNF-}\alpha \text{ (гр.3лк)} = 1,1 \times \text{Ся} - 0,07 \times \text{IL-10} \quad (R^2=0,95, p<0,001)$$

$$\text{IL10 (гр.3лк)} = -1,8 \times \text{СТГ} + 6,6 \times \text{Ся} - 3,7 \times \text{TNF-}\alpha \quad (R^2=0,86, p<0,001);$$

– для подгруппы со стабильными келоидами:

$$\text{Ся (гр.3стк)} = 0,0007 \times \text{Крт} + 0,5 \times \text{ЛГ} \quad (R^2=0,97, p<0,001)$$

$$\text{Прл (гр.3стк)} = 86,1 \times \text{Ся}, \quad (R^2=0,90, p<0,001)$$

$$\text{ЛГ (гр.3стк)} = 1,1 \times \text{Ся} + 0,4 \times \text{IL-10} - 0,005 \times \text{Крт} \quad (R^2=0,77, p<0,001)$$

$$\text{СТГ(гр.3стк)} = 0,02 \times \text{Крт} - 0,4 \times \text{ЛГ} - 0,2 \times \text{IL-10} + 0,8 \times \text{Ся} \quad (R^2=0,81, p<0,001)$$

$$\text{Крт(гр.3стк)} = 83,8 \times \text{Ся} \quad (R^2=0,92, p<0,001)$$

$$\text{TNF-}\alpha \text{ (гр.3стк)} = 1,2 \times \text{Ся} - 0,7 \times \text{IL-10} \quad (R^2=0,88, p<0,001)$$

$$\text{IL10 (гр.3стк)} = 0,44 \times \text{ЛГ} - 0,5 \times \text{TNF-}\alpha + 0,02 \times \text{Крт} \quad (R^2=0,71, p<0,001)$$

В соответствии с этими уравнениями составлены интегративные схемы множественных корреляционных связей между исследуемыми показателями крови (Рисунок 15 и 16) у пациенток контрольной группы и подгрупп с лабильными и стабильными келоидами.

Из схем на рисунке 15 видно, что в контрольной подгруппе выявлено 20 корреляционных связей, из них 12 прямых и 8 обратных, а 7 пар отражают взаимозависимость показателей. Большинство этих взаимосвязей объединены в 11 замкнутых цепей. Наибольшее сопряжение с исследуемыми показателями

крови в контрольной группе имеет концентрация кортизола и СТГ (по 8 связей).

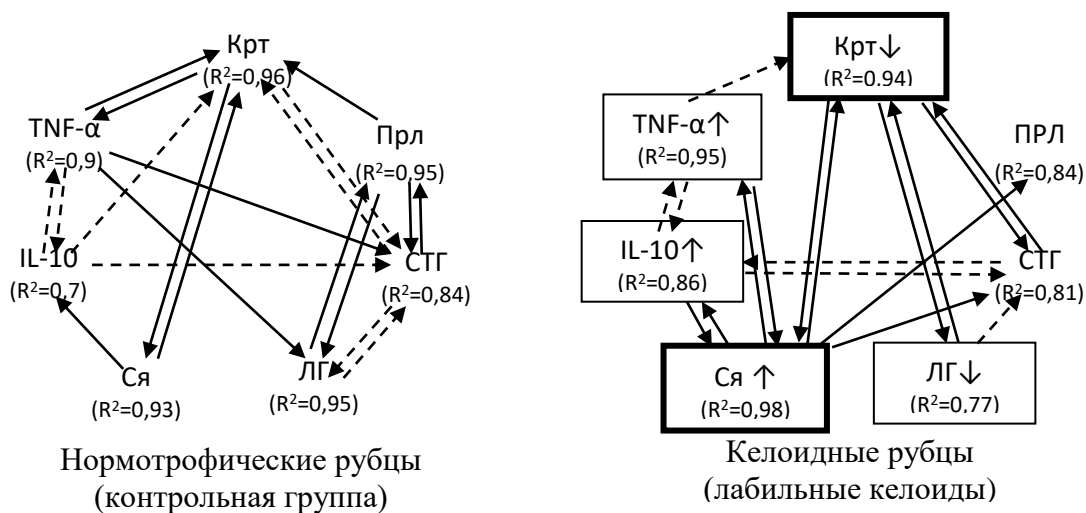


Рисунок 15. Схема множественных корреляционных связей исследуемых показателей при нормотрофических рубцах (контрольная группа) и келоидных рубцах с положительной динамикой после лазерного лечения (подгруппа с лабильными келоидами). Обозначения: сплошная стрелка – прямая связь, пунктирная стрелка – обратная связь. В рамку заключены показатели, отличающиеся от контроля, с обозначением их повышения (↑) или понижения (↓) и коэффициентом детерминации R^2 . Показатели канонического уравнения выделены утолщенной рамкой.

Концентрация кортизола связана взаимозависимостью с количеством Ся-нейтрофилов и уровнем СТГ и TNF-α, одновременно проявляет прямую зависимость от уровня пролактина и обратную зависимость от противовоспалительного IL-10. Концентрация СТГ также имеет взаимозависимость с кортизолом, пролактином и ЛГ. Кроме того, СТГ и находится в прямой зависимости от TNF-α и в обратной зависимости от концентрации IL-10.

Следующим по количеству связей стоит TNF-α (6 связей). Концентрация этого цитокина имеет взаимную зависимость от концентрации кортизола и IL10 и оказывает влияние на концентрацию СТГ и ЛГ. Концентрации ЛГ и

пролактина имеют по 5 связей, а самое меньшее количество связей представлено у количества Ся-нейтрофилов.

Таким образом, ключевыми факторами, создающими условия для нормотрофического рубцевания, вероятно, являются адаптогенный катаболический гормон кортизол и анаболический гормон СТГ, действие которых контролируется антагонистическими эффектами провоспалительного TNF- α и противовоспалительного IL-10. Описанные нами результаты регрессионного анализа дают основание полагать, что система регуляции процесса рубцевания при нормотрофических рубцах высоко устойчива и сбалансирована, благодаря поддержанию нормальных концентраций кортизола и СТГ.

В подгруппе с лабильными келоидами, как видно на схеме корреляционных связей (Рисунок 15), исследуемые показатели крови связаны 18 корреляциями (12 прямых и 6 обратных), которые формируют 6 замкнутых цепей. 2 взаимосвязи (TNF- α –IL-10 и Крт–Ся), а также зависимость IL-10 от Ся-нейтрофилов, СТГ от IL-10 и ЛГ идентичны связям в контрольной группе, что отражает частичное сохранение баланса в регуляторных механизмах. В отличие от контрольной группы, в которой ведущую роль играли кортизол и СТГ, при лабильных келоидах в центре событий (по количеству связей) оказались Ся-нейтрофилы и кортизол, так как они имели самую высокую сопряженность с другими исследуемыми показателями. Ся-нейтрофилы взаимодействуют практически со всеми исследуемыми показателями (8 связей), кроме ЛГ. При этом Ся-нейтрофилы сохраняют взаимную зависимость с кортизолом, приобретают взаимозависимость с TNF- α и IL-10, а также влияют на концентрации пролактина и СТГ. Всего на 1 связь меньше имеет кортизол (7 связей). Сохраняя взаимосвязь с Ся-нейтрофилами, он формирует 2 новых прямых взаимозависимых связи с ЛГ, СТГ и обратную зависимость от TNF- α .

Учитывая обратную направленность зависимости концентрации кортизола от TNF- α , логично предположить, что повышение концентрации этого цитокина и является основной причиной снижения концентрации

кортизола. Такая закономерность подтверждается данными литературы [178]. С другой стороны, прямая направленность выявленных взаимосвязей кортизола с Ся-нейтро-филами, ЛГ и СТГ, указывает на сохранение ауторегуляторных механизмов «обратных связей», которые, по-видимому, стабилизированы относительно сниженной концентрации кортизола и способны сдерживать ее чрезмерное уменьшение. Иными словами, при лабильных келоидах снижение концентрации кортизола происходит ситуативно и зависимо от других показателей реактивности.

Необходимо отметить, что на этом фоне взаимосвязь «Крт–СТГ» изменила направленность с обратной (в контроле) на прямую, что, вероятно, означает усиление анаболических эффектов СТГ в условиях ослабления лимитирующего действия сниженного уровня кортизола, которое может быть вызвано увеличенной концентрацией TNF- α [178]. С другой стороны, кортизол может оказывать влияние на эффекты СТГ через снижение концентрации ЛГ.

Учитывая большое количество связей Ся-нейтрофилов и кортизола с другими исследуемыми показателями, сочетание повышенной численности Ся-нейтрофилов со сниженной концентрацией кортизола при лабильных келоидах, скорее всего, приобретает, роль триггера в патологическом изменении основных регуляторов рубцевания – провоспалительного цитокина TNF- α и противовоспалительного IL-10, которые тоже имеют высокую сопряженность с исследуемыми показателями (IL-10 – 6 связей, TNF- α – 5 связей). Важно отметить, что предполагаемое триггерное влияние Ся-нейтрофилов и кортизола на TNF- α и IL-10 стабилизировано дублирующими связями непосредственного и опосредованного действия. Так, увеличение уровня TNF- α и IL-10 может происходить в результате секреции этих цитокинов непосредственно Ся-нейтрофилами [238], при этом реализуется цепь взаимодействий «Ся–IL-10–TNF- α –кортизол» (опосредованное влияние).

Рассматривая эффекты перечисленных показателей на сигнальный путь NF- κ B, отвечающий за пролиферативную активность клеток и процесс апоптоза, становится очевидным, что при формировании лабильных келоидов

сохранен баланс между стимуляторами этого пути (нормальный уровень СТГ, но повышенный TNF- α [57, 158]) и его ингибиторами (низкий уровень кортизола, но повышенный IL-10 [85, 224]).

Таким образом, полученные данные дают основание считать, что в подгруппе пациенток с положительным результатом лазерного лечения келоидов частично сохранен баланс в регуляторных механизмах рубцевания, в том числе, в механизмах регуляции пролиферации и апоптоза, что объясняет «лабильность» келоидов по отношению к лазерному лечению.

В подгруппе со стабильными келоидами схема корреляционных связей исследуемых показателей (Рисунок 16) существенно отличается от схемы в контрольной группе (нормотрофические рубцы). Количество всех корреляционных связей при стабильных келоидах уменьшилось с 20 (в контроле) до 16. Из них сформированы 9 замкнутых цепей связей (в контроле 11), а взаимозависимость отражают всего 4 пары связей (в контроле 7 пар). Из этого следует, что регуляторная система в подгруппе со стабильными келоидами менее устойчива, чем в контроле, так как имеет меньше связей, образующих замкнутые цепи и отражающих взаимозависимость исследуемых показателей.

Необходимо подчеркнуть, что 6 связей (обратная зависимость СТГ от IL-10 и ЛГ, обратная взаимозависимость «TNF- α – IL-10» и прямая взаимозависимость «кортизол – Ся-нейтрофилы») являются одинаковыми для всех исследуемых групп, включая контрольную. Еще 4 связи в подгруппе со стабильными келоидами (прямая зависимость СТГ от Ся-нейтрофилов и кортизола, TNF- α и пролактина от Ся-нейтрофилов) идентичны связям в подгруппе с лабильными келоидами. Таким образом, лишь 6 корреляционных связей из 16-ти (прямые взаимосвязи «ЛГ – IL-10» и «ЛГ – Ся-нейтрофилы», обратная зависимость ЛГ от кортизола, прямая зависимость IL-10 от кортизола) отличают подгруппу со стабильными келоидами от подгруппы с лабильными келоидами.

Анализ множественных корреляционных связей показал, что наибольшее количество связей сохраняется за Ся-нейтрофилами (7 связей), но все замкнутые цепи связей, которые имелись при лабильных келоидах, разрываются, и сохраняется только непосредственное влияние Ся-нейтрофилов на изменение всех исследуемых показателей, кроме IL-10. Вероятно, Ся-нейтрофилы оказывают влияние на этот показатель опосредованно через TNF- α и ЛГ. Из этого следует, что Ся-нейтрофилы сохраняют свое триггерное действие при стабильных келоидах (как и при лабильных). При этом сохранена прямая взаимосвязь повышенной численности Ся-нейтрофилов и сниженного уровня кортизола.

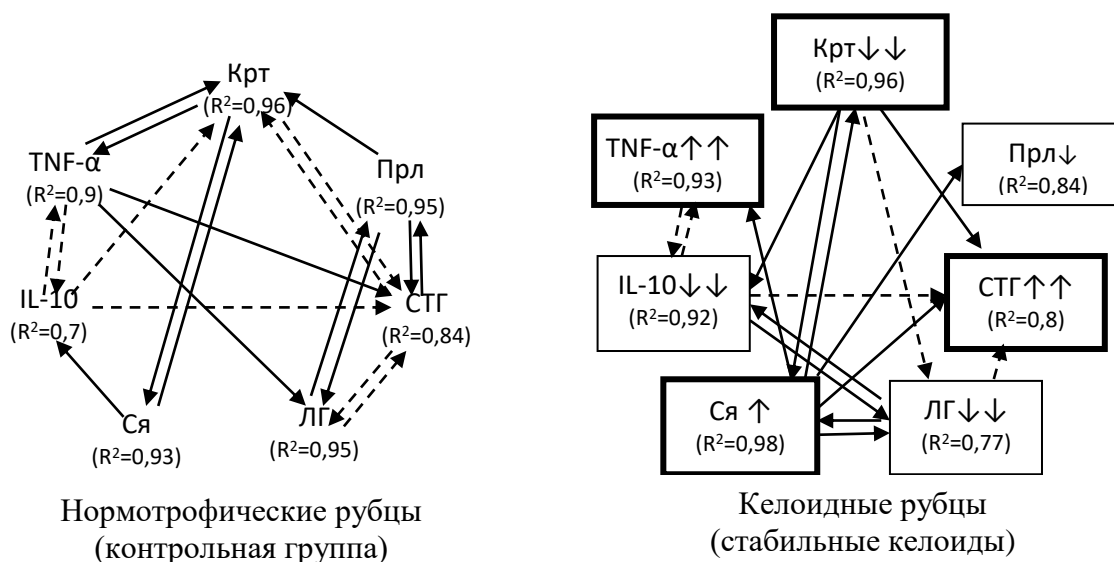


Рисунок 16. Схема множественных корреляционных связей исследуемых показателей при нормотрофических рубцах (контрольная группа) и келоидных рубцах с отрицательной динамикой лазерного лечения (подгруппа со стабильными келоидами). Обозначения: сплошная стрелка – прямая связь, пунктирная стрелка – обратная связь. В рамку заключены показатели, отличающиеся от контроля, с обозначением их повышения (↑) или понижения (↓) и коэффициентом детерминации R². Показатели канонического уравнения выделены утолщенной рамкой.

Кортизол, в свою очередь, имеет 5 корреляционных связей, из них 4 связи отражают влияние этого гормона на Ся-нейтрофилы, СТГ, ЛГ и IL-10. При этом сниженная концентрация кортизола зависит лишь от одного показателя – Ся-нейтрофилов ($K_{рт}(гр.Зстк) = 83,8 \times Ся$), в отличие от подгруппы с лабильными келоидами ($K_{рт}(гр.Злк) = 100,8 \times Ся + 44,0 \times ЛГ + 36,3 \times СТГ - 74,8 \times TNF-\alpha$). Отсутствие зависимости кортизола от других показателей реактивности дает основание считать наиболее вероятной причиной очень низкого уровня кортизола у пациенток со стабильными келоидами генетические изменения. Такое предположение находит подтверждение в литературе. Показано, что субъекты с генотипом GR 5556A / G полиморфизма гена AG имели более низкие уровни кортизола в плазме [160], по сравнению с другими генотипами этого гена. Кроме того, T. Nakamura et al [189] установили зависимость концентрации кортизола в плазме от гена ABCB1 3435C>T (известного как MDR1/P-гликопротеин), кодирующего белок трансмембранного переносчика кортизола. Авторы показали, что у субъектов, несущих аллель 3435T, по сравнению с лицами, имеющими аллель 3435CC, на протяжении всего менструального цикла наблюдалась более низкая концентрация кортизола в сыворотке.

При анализе корреляционных связей, отражающих действие кортизола в низкой концентрации на изменение других показателей, следует отметить, прежде всего, его прямое влияние на резкое снижение продукции IL-10, что является самой яркой отличительной особенностью изменений показателей крови при стабильных келоидах. Феномен такого эффекта кортизола описан в 2004 году L.Mozo, A. Suárez, C. Gutiérrez [186].

Другой отличительной особенностью стабильных келоидов является избыточная продукция СТГ, которая, по нашим данным и данным литературы [173], тоже зависит от дефицита кортизола, влияющего на увеличение уровня СТГ прямо и опосредованно, через снижение уровня ЛГ.

Приведенные данные регрессионного анализа убедительно демонстрируют, что триггерное влияние Ся-нейтрофилов и кортизола не только

проявляется, как и при лабильных келоидах, но и усиливается, что сопровождается критическим падением продукции противовоспалительного IL-10 и избыточной продукцией СТГ – стимулятора пролиферации и коллагеногенеза [57, 106].

Особого внимания во взаимодействиях исследуемых показателей крови при стабильных келоидах заслуживает роль повышенного уровня TNF- α , который является, по мнению многих современных исследователей [176, 265], одним из ключевых факторов келоидогенеза. Этот провоспалительный цитокин остаётся вне сопряжения с другими показателями крови, кроме Ся-нейтрофилов и IL-10, но его уровень повышается более значительно, чем при лабильных келоидах. Более того, эффекты TNF- α при стабильных келоидах усиливаются в условиях отсутствия антагонистического влияния IL-10 на сигнальный путь NF- κ B [158, 176], что объясняет устойчивость процессов дисплазии рубцовой ткани к лазерному лечению.

Заслуживает обсуждения и роль ЛГ в келоидогенезе, уровень которого снижен при стабильных келоидах в большей степени, чем при лабильных келоидах. Этот гормон имеет 6 корреляционных связей (при лабильных келоидах 3 связи), что указывает на возрастание значения низкого уровня ЛГ в стабилизации келоида. Известно, что ЛГ способен изменять свойства соединительной ткани, вызывая отек и разрыхление матрикса [92]. Соответственно, при низкой концентрации ЛГ эти эффекты ослабляются, что может привести к обезвоживанию и уплотнению келоидной рубцовой ткани.

Из представленных данных следует, что в подгруппе пациенток с отрицательным результатом лазерного лечения келоидов система регуляции рубцевания, теряет устойчивость (по сравнению с лабильными келоидами). Усиливается триггерное влияние кортизола и Ся-нейтрофилов на изменение уровней Прл, СТГ, ЛГ, IL-10 и TNF- α , выступающих в роли регуляторов келоидогенеза. При этом, со стороны «регуляторов рубцевания» отсутствует обратная (сдерживающая) связь с «триггерами», что приводит к разбалансированию системы регуляции рубцевания. Устанавливается

дисбаланс между про- и противовоспалительными факторами (TNF- α и IL-10) со смещением в сторону провоспалительных влияний. На фоне этого дисбаланса снижается уровень ЛГ, но возрастает уровень СТГ и его роль в стимуляции синтеза коллагена, пролиферации и апоптоза фибробластов, стабилизации келоидного рубца.

Подводя итог анализа полученных данных, можно выделить общую закономерность, характерную для обеих подгрупп с келоидными рубцами. Она заключается в сочетании сниженной концентрации в крови адаптогенного гормона кортизола и повышенном количестве Ся-нейтрофилов, выступающих в роли триггеров в патологическом изменении основных регуляторов рубцевания. Но при лабильных и стабильных келоидах эта закономерность имеет разный характер. При лабильных келоидных рубцах указанные изменения ситуативны, поэтому выражены умеренно, тогда как при стабильных келоидах изменения более глубокие, и их причиной может быть генетическое нарушение продукции или транспорта кортизола. Соответственно этим отличиям, создаются разные условия, в которых формируется лабильный или стабильный келоидный рубец:

- лабильные келоидные рубцы формируются в условиях противостояния факторов, способствующих организации келоидной ткани (снижение концентрации кортизола (вследствие перенапряжения надпочечников?), повышение продукции провоспалительного TNF- α), и препятствующих этому факторов (возрастание уровня противовоспалительного цитокина IL-10);
- стабильные келоидные рубцы формируются в условиях более глубоких изменений реактивности организма, которые характеризуются однонаправленным сочетанным действием факторов, обеспечивающих образование и рост келоида (низкий уровень кортизола (генетически обусловленный?), высокий уровень провоспалительного TNF- α , гиперпродукция профиброзного СТГ), и отсутствием факторов, ограничивающих эти эффекты (близкий к нулю уровень противовоспалительного IL-10).

3.3.5. Интегративная оценка роли выявленных изменений исследуемых показателей крови при келоидных рубцах

Проведена сравнительная оценка лабораторных данных, полученных у пациенток с нормотрофическими и патологическими рубцами, с помощью U-критерия, дискриминантного и регрессионного анализа. Установлена неоднородность группы пациенток с келоидными рубцами по изменению показателей крови. Выявлены наиболее информативные изменения показателей крови, которые могут создавать условия для образования келоидов и детерминировать положительную или отрицательную реакцию этих рубцов на лазерное лечение. Для выяснения причин этого явления необходимо интегрировать все полученные результаты анализа данных и вычлнить патогенетически значимые изменения показателей крови в подгруппах пациенток с различным результатом лазерного лечения келоидных рубцов.

С помощью дискриминантного анализа в группе с келоидными рубцами получено три варианта уравнений канонических величин, в которых выделены наиболее информативные показатели крови, дифференцирующие исследуемые подгруппы с келоидными рубцами (лабильными и стабильными):

- показатели каждой подгруппы с келоидными рубцами (лабильными и стабильными), отличающиеся от показателей контрольной группы (нормотрофические рубцы)

$$K_{(1-3лк)} = 0,14 - 0,007 \times K_{рт} + 1,0 \times Cя$$

$$K_{(1-3стк)} = 0,76 + 0,008 \times K_{рт} - 1,0 \times Cя - 0,09 \times СТГ - 0,3 \times TNF-\alpha$$

- показатели, отличающие состав крови у пациенток с лабильными и стабильными келоидами

$$K_{(3лк-3стк)} = 90 + 80 \times IL-10 + 100 \times СТГ.$$

Суммированный перечень выделенных этими уравнениями показателей, характерных отдельно для подгрупп с лабильными и стабильными келоидными рубцами, включает:

- для подгруппы 3лк (4 показателя) – $K_{рт}$, $Cя$, $IL-10$, $СТГ$.

– для подгруппы Зстк (5 показателей) – Крт, Ся, СТГ, TNF- α , IL-10.

При сопоставлении каждого показателя из этих списков с его значением в соответствующей подгруппе (Таблица 15) из списка исключены показатели, значения которых не отличаются от контрольных. На этом основании из перечня показателей реактивности в подгруппе с лабильными рубцами можно исключить только СТГ, в подгруппе со стабильными рубцами сохраняются все показатели списка. Таким образом, в перечне наиболее информативных показателей для подгруппы с лабильными рубцами осталось 3 показателя – Крт, Ся, IL-10; для подгруппы со стабильными рубцами сохраняется 5 показателей – Крт, Ся, СТГ, TNF- α , IL-10. Нетрудно заметить, что эти два списка отличаются только по двум показателям – СТГ, TNF- α , которые отсутствуют в списке подгруппы с лабильными келоидами, а остальные три показателя – общие для обеих подгрупп – являются представителями эндокринной системы, иммунной системы и лейкоцитов крови, участвующих в регуляции организации келоидов с одинаковой активностью. При этом изменения Крт и Ся-нейтрофилов в обеих подгруппах однонаправлены (но в подгруппе со стабильными келоидами они более выражены), а изменения IL-10 разнонаправлены. Однонаправленные изменения Крт и Ся-нейтрофилов указывают на то, что эти показатели отражают основные особенности среды, обеспечивающей условия для формирования келоидных рубцов. Разнонаправленные изменения IL-10 свидетельствуют о специфичности этого показателя, которая детерминирует различное состояние среды, создающей условия для положительной или отрицательной динамики структуры рубцов после лазерного лечения. Кроме того, при стабильных келоидах выявляются 2 дополнительных фактора – высокие уровни TNF- α и СТГ.

Для выяснения роли этих изменений в создании условий для келоидогенеза и формирования клинических признаков келоида проведен регрессионный анализ взаимосвязей между клиническими показателями рубцов до их лазерного лечения (зависимые переменные ОПР и h_{mm}) и показателями крови (независимые переменные), которые статистически значимо отличаются

от их значений в контрольной группе. Для каждой исследуемой подгруппы получены уравнения множественной регрессии:

– для подгруппы с лабильными келоидами

$$h_{mm}(\text{гр.3лк}) = 0,9\text{TNF-}\alpha - 0,004 \times \text{Крт} + 0,1 \times \text{IL-10} \quad (R^2=0,78, p<0,001);$$

$$\text{ОПР}(\text{гр.3лк}) = 3,6 \times \text{Ся} - 0,01 \times \text{Крт} \quad (R^2=0,84, p<0,001);$$

– для подгруппы со стабильными келоидами

$$h_{mm}(\text{гр.3стк}) = 0,1 \times \text{СТГ} + 0,2 \times \text{TNF-}\alpha - 0,004 \times \text{Крт} + 0,7 \times \text{Ся} \quad (R^2=0,89, p<0,001);$$

$$\text{ОПР}(\text{гр.3стк}) = 0,8 \times \text{TNF-}\alpha + 0,3 \times \text{СТГ} + 2,1 \times \text{Ся} - 0,009 \times \text{Крт} \quad (R^2=0,92, p<0,001).$$

Согласно этим уравнениям, в подгруппе с лабильными келоидами оба клинических показателя рубца (ОПР и h_{mm}) сопряжены обратной корреляцией с концентрацией в крови кортизола. Наряду с этим гормоном, для высоты рубца имеют значение TNF- α и IL-10, а для ОПР – Ся-нейтрофилы. Учитывая порядок расположения независимых переменных в уравнении, наибольшее значение (первая переменная в уравнении) для формирования совокупности исследуемых клинических признаков (ОПР) и риска развития келоида имеет повышенное количество Ся-нейтрофилов, а для величины высоты рубца (h_{mm}) – высокая концентрация TNF- α .

В подгруппе со стабильными келоидами зависимые клинические показатели ОПР и h_{mm} проявляют обратную корреляцию с кортизолом и прямую корреляцию с количеством Ся-нейтрофилов (как и при лабильных келоидах), а также с концентрацией в крови TNF- α и СТГ. При этом наибольшее значение для формирования совокупности клинических признаков (ОПР) имеет увеличенный уровень TNF- α , а для высоты рубца (h_{mm}) – высокая концентрация СТГ.

Следует отметить, что в подгруппе с лабильными келоидами уравнение множественной регрессии для h_{mm} соответствует по составу каноническому уравнению только по одному показателю – Крт, а для ОПР по двум показателям – Ся и Крт, что подтверждает ключевое значение указанных показателей крови в создании условий (провоспалительной среды) для формирования келоидной ткани. С другой стороны, в уравнении регрессии

присутствует противовоспалительный IL-10, компенсирующий провоспалительные влияния, что делает возможным положительный результат лазерного лечения.

В подгруппе со стабильными келоидами уравнение регрессии для клинических показателей полностью соответствует по составу каноническому уравнению, включающему наиболее информативные показатели крови (Ся, Крт, TNF- α , СТГ), что дает основание считать эти показатели крови регуляторами келоидогенеза, которые препятствуют нормотрофическому рубцеванию.

Выявленные различия составили основу предложенной нами схемы влияния патогенетически значимых изменений в составе крови на результат лазерного лечения келоидных рубцов (Рисунок 17). Центральная часть схемы отражает морфологию келоидного рубца, слева – измененные показатели крови при лабильных келоидах, положительно реагирующих на лазерное лечение, справа – измененные показатели крови при стабильных келоидах, отрицательно реагирующих на лечение.

В келоидном рубце субэпидермальная зона соответствует по морфологической картине хроническому воспалительному процессу с элементами фиброза [24, 31], в ней присутствует периваскулярный лимфоцитарно-макрофагальный инфильтрат, стаз и участки эритродиapedеза, увеличено количество фибробластов и капилляров. Ниже определяется собственно келоидная ткань (зона роста), в которой имеются «узлы» из многочисленных юных и гигантских фибробластов, а также окруженные фиброзной тканью [71, 235] регрессирующие капилляры, создающие условия для гипоксии и дисплазии ткани [31]. Глубокая зона келоидного рубца характеризуется формированием относительно нормальной рубцовой ткани и ее созреванием.

По современным представлениям, эти зоны взаимосвязаны не только структурно, но и функционально. Учитывая, что соединительная ткань обладает способностью к ауторегуляции ее роста, как и воспалительного

процесса в целом, патологическое рубцевание является продуктом нарушения механизмов ауторегуляции под действием внешних и внутренних провоцирующих факторов, к которым относятся и изменения показателей крови. С этих позиций, в патогенезе келоидного рубца одной из ведущих причин дизрегенерации признается ослабление реакции макрофагов [28], что может привести к изменению спектра цитокинов, продуцируемых клетками лимфоцитарно-макрофагального инфильтрата.

Следствием этого может быть разбалансирование процессов пролиферации фибробластов и фиброкластов [31], синтеза и распада коллагена, ангиогенеза и редукции сосудов. По общему признанию [28], дефицит микрососудов, является отличительной особенностью келоидных рубцов и одним из факторов возникновения и поддержания гипоксии с последующей дисплазией ткани.

Результатом перечисленных изменений является нарушение ремоделирования и созревания рубцовой ткани с исходом в келоидный рубец. При этом, определенные изменения показателей крови могут играть роль патогенетических факторов, участвующих в организации келоидов и определяющих реакцию этих рубцов на лазерное лечение

Предлагаемая нами концепция триггерного действия (по отношению к келоидогенезу) двух факторов – сниженной концентрации кортизола и повышенного количества Ся-нейтрофилов – оправдана дозозависимым влиянием кортизола на функции клеток [11] и центральной ролью Ся-нейтрофилов и их медиаторов в остром периоде воспаления. Как известно, сниженный уровень кортизола отражает ослабление адаптационной реакции организма [14] к проявлениям хронического воспаления, а также способствует гипоксии ткани [235] и избыточным клеточным реакциям в келоиде [28], включая Ся-нейтрофилы.

**Лабильные
келоиды**

**Стабильные
келоиды**



Рисунок 17. Схема влияния патогенетически значимых изменений в составе крови на результат лазерного лечения келоидных 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 келоида, сплошные стрелки – усиливающее влияние, пунктирные стрелки – ослабляющее влияние.

В свою очередь, повышенное количество Ся-нейтрофилов отражает пролонгацию воспалительной лейкоцитарной реакции [252], которая может поддерживать субэпидермальную зону и зону роста келоида. Степень проявления перечисленных эффектов соответствует степени снижения концентрации кортизола, что, по нашим данным, влияет на изменение других факторов, участвующих в регуляции келоидогенеза, и детерминирует особенности рубцевания при лабильных и стабильных келоидах.

При формировании лабильных келоидов умеренное изменение триггеров (кортизола и Ся-нейтрофилов) ограниченно активирует регуляторов рубцевания (TNF- α , ЛГ и IL-10) и не препятствует реализации противовоспалительных механизмов, в частности, увеличению уровня IL-10, контролирующего завершение острофазных реакций и переход к репаративным процессам [203]. Такие взаимоотношения отражают относительно сбалансированное взаимодействие регуляторных факторов. При оценке взаимосвязи этих особенностей состава крови с результатом лазерного лечения необходимо учесть, что основной принцип лазерного лечения рубца заключается в обострении воспаления (с помощью множественных лазерных перфораций рубцовой ткани) с целью перестроить и скорректировать дальнейший ход воспаления, используя механизмы его ауторегуляции. Эту цель можно достичь только при условии, если не будут препятствовать системные регуляторные влияния со стороны организма. В данном случае, как упоминалось выше, соотношение регуляторных факторов способствует реализации клеточных реакций острой фазы воспаления (повышенное количество Ся-нейтрофилов) и перехода ее в репаративную фазу (повышенный уровень IL-10), поэтому с помощью лазерного лечения удастся получить положительный результат изменения структуры келоидного рубца, проявляющийся в частичной нормализации его клинических показателей.

При формировании стабильных келоидов степень изменения триггеров (кортизола и Ся-нейтрофилов) более выражена, что ведет к нарушению баланса факторов регуляции рубцевания. При этом не только изменились уровни TNF- α

и ЛГ, но и повысился уровень регулятора пролиферации и фиброгенеза СТГ, уменьшился уровень адаптогенного пролактина и снизился до следовых количеств уровень противовоспалительного IL-10. Перечисленные изменения показателей крови направлены на поддержание келоидов и убедительно доказывают, что в подгруппе с отрицательным результатом лазерного лечения келоидов созданы все условия для стабилизации структуры келоидного рубца. По-видимому, такое состояние регуляторных факторов препятствует коррекции келоида с помощью лазерного лечения и делает это лечение неэффективным.

Таким образом, сопоставление и обобщение представленных в этой главе полученных результатов дало возможность:

- выделить из 27 показателей крови, оцененных у пациенток с келоидными рубцами, наиболее информативные показатели, которые участвуют в создании условий для существования келоидных рубцов;
- установить различия выделенных показателей у пациенток с положительным или отрицательным результатом лазерного лечения келоидных рубцов;
- прогнозировать результат лазерного лечения по уравнениям линейных классификационных функций;
- провести анализ взаимоотношений между клиническим состоянием келоидных рубцов и измененными факторами крови;
- получить клиническое подтверждение актуальности предложенной схемы патогенетически значимых изменений в составе крови при келоидных рубцах, влияющих на результат их лазерного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема патологического рубцевания остается актуальной в связи с тем, что до сих пор, из-за расхождения клинических и морфологических данных, в 75-80% случаев возникают затруднения в дифференциации этих рубцов [27, 28], а невозможность прогнозировать результат лечения снижает его эффективность. Очевидна необходимость поиска новых подходов к изучению патогенеза патологического рубцевания, а также дополнительных критериев дифференциальной диагностики патологических рубцов и прогнозирования результата их лечения. С этих позиций привлекают внимание данные об изменениях у пациентов с патологическими рубцами сывороточной концентрации ряда показателей, отражающих реактивность организма, таких как кортизол, СТГ, половые стероиды, некоторые цитокины [23, 28, 118, 122, 131, 132, 163], что указывает на их взаимосвязь с процессом рубцевания. Эти факты дают основание исследовать у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами количественное содержание в крови лейкоцитов, липидов, гормонов, цитокинов, что может дополнить сведения о патогенезе этих рубцов, которые будут полезными для их диагностики и лечения.

В связи с этим, перед настоящим исследованием была поставлена цель выявить при гипертрофических и келоидных рубцах патогенетически значимые изменения в составе крови, ассоциированные с положительным или отрицательным результатом лазерного лечения этих рубцов

Для достижения этой цели последовательно решались 4 задачи.

Первая задача заключалась в выявлении изменений уровней липидов, гормонов, цитокинов и количества лейкоцитов в крови, характерные для пациенток с гипертрофическими и келоидными рубцами. Для решения этой задачи обследованы 90 женщин с разными типами рубцов: 30 с нормотрофическими, 30 с гипертрофическими и 30 с келоидными рубцами. Обследование включало сбор анамнеза, клиническую характеристику рубцов (по Ванкуверской шкале), их морфологическое описание и оценку липидного,

гормонального, цитокинового профиля и лейкоцитарного состава крови по 27 показателям.

Анализ полученных данных показал, что оба типа патологических рубцов сформированы в условиях ослабления адаптационных способностей организма, что доказывает сниженная концентрация кортизола в крови, менее выраженная при гипертрофических рубцах (ниже контрольного значения в 1,55 раза) и сильнее при келоидных (в 1,9 раза и сочетается со снижением в 1,3 раза уровня пролактина). В этих условиях при гипертрофических рубцах наблюдается супрессия стероидогенеза (снижение уровней тестостерона и эстрадиола) и дисбаланс между провоспалительными влияниями и профиброзными в пользу последних (сниженный уровень TNF- α и повышенный уровень TGF- β_1). При келоидных рубцах выявлено одновременное увеличение сывороточных концентраций СТГ и TNF- α , патогенетически значимых для келоидогенеза.

Регрессионный анализ выявил тесное и сбалансированное взаимодействие гормонов и цитокинов при нормотрофических рубцах, тогда как при гипертрофических и келоидных рубцах система этих взаимодействий рассогласована, многие взаимосвязи утрачены. Подтверждена ведущая роль (наибольшее число связей) при гипертрофических рубцах фиброгенного цитокина TGF- β_1 , при келоидных рубцах – провоспалительного TNF- α и профиброзного СТГ.

Дискриминантный анализ показал, что пациентки с нормотрофическими, гипертрофическими и келоидными рубцами отличаются по концентрации в крови кортизола, тестостерона, ФСГ, СТГ, TNF- α , TGF- β , и Ся-нейтрофилов. По этим показателям рассчитаны уравнения линейных классификационных функций (ЛКФ) для каждого типа рубцов, которые могут быть использованы, как дополнительный метод, для уточнения типа рубца у пациентки по ее результатам анализа крови.

Вторая задача исследования заключалась в оценке результата лазерного лечения гипертрофических рубцов и выявлении ассоциации измененных показателей крови с результатом лечения. Для решения этой задачи проводили

лазерное лечение гипертрофических рубцов и через 3 месяца оценивали его результат. Пациентки с положительным результатом лечения (максимальное приближение клинических параметров рубца к контролю) составили субклиническую подгруппу (2сбк), с отрицательным результатом (сохранение всех признаков гипертрофического рубца) – клиническую (2кл).

Сравнительный анализ состава крови у пациенток выделенных подгрупп с контрольной группой выявил принципиальные отличия. В подгруппе 2сбк в сыворотке крови снижены уровни кортизола, тестостерона, эстрадиола, но повышены уровни прогестерона, ФСГ и численность Ся-нейтрофилов. В подгруппе 2кл снижен уровень кортизола, пролактина, тестостерона и TNF- α , но повышен уровень СТГ и TGF- β_1 .

Методом множественной регрессии показано, что в подгруппе 2сбк между исследуемыми показателями крови формируется система взаимодействий, сопоставимая по устойчивости с контрольной группой. В ней ведущая роль в поддержании эндокринного статуса сохраняется у кортизола (как в контроле), но баланс стероидных гормонов смещен в сторону прогестерона, который является противовоспалительным фактором, хотя и способен нарушать ремоделирование рубца. В подгруппе 2кл система взаимодействий исследуемых показателей менее устойчива, а роль пускового механизма гипертрофии рубцовой ткани принадлежит двум факторам – сниженной концентрации в крови кортизола и увеличенному уровню TGF- β_1 , которые провоцируют повышение уровня фиброгенного СТГ.

Методом парного дискриминантного анализа выделены измененные показатели крови, которые ассоциированы с результатом лазерного лечения гипертрофических рубцов: в подгруппе 2сбк это сниженный уровень кортизола, повышенный уровень прогестерона и численности Ся-нейтрофилов, в подгруппе 2кл – сниженные уровни кортизола и пролактина, повышенные уровни СТГ и TGF- β_1 . Эти же показатели, как свидетельствуют уравнения множественной регрессии, влияют на изменение клинических параметров гипертрофических рубцов после лазерного лечения, что подтверждает их

ключевое значение в создании условий для гипертрофии рубцовой ткани и положительного или отрицательного результата лазерного лечения. Найдены три показателя – прогестерон, тестостерон и ФСГ, концентрации которых в крови отличают друг от друга подгруппы 2сбк и 2кл. По этим показателям рассчитаны уравнения ЛКФ, которые позволяют прогнозировать результат лазерного лечения гипертрофических рубцов.

Соответственно полученным данным, сделан вывод о том, что у пациенток подгрупп 2сбк и 2кл создаются разные условия, способствующие формированию гипертрофического рубца и успешности его лазерного лечения:

– в субклинической подгруппе (2сбк) решающее значение для гипертрофии рубцов имеет дисбаланс стероидных гормонов со значительным повышением в крови уровня прогестерона и снижением уровней других стероидов, а успешность лазерного лечения обусловлена повышенным количеством в крови нейтрофилов, осуществляющих острую воспалительную реакцию в ответ на лазерные перфорации рубца, которая лимитируется противовоспалительным влиянием прогестерона;

– в клинической подгруппе (2кл) условия для гипертрофии рубцов создает супрессия адаптационных механизмов (дефицит кортизола и пролактина) и высокая концентрация фиброгенных факторов СТГ и TGF- β_1 , а неэффективность лазерного лечения обусловлена устойчивым фиброгенным влиянием указанных факторов на фоне отсутствия противовоспалительных влияний.

Третья задача исследования заключалась в выявлении ассоциации измененных показателей крови с результатом лазерного лечения келоидных рубцов. Для решения этой задачи проведено лазерное лечение келоидных рубцов, через 3 месяца оценен его результат (клинические параметры рубцов по Ванкуверской шкале). Пациентки с положительным результатом лечения (приближение параметров келоида к показателям нормотрофического рубца) составили подгруппу с лабильными келоидами (3лк), с отрицательным

результатом (сохранение всех признаков келоидного рубца или ухудшение его состояния) – подгруппу со стабильными келоидами (Зстк).

По результатам сравнительного анализа, в подгруппе Злк зарегистрирован сниженный уровень кортизола, увеличенная численность Ся-нейтрофилов, повышенные концентрации провоспалительного цитокина TNF- α и противовоспалительного цитокина IL-10. В подгруппе Зстк наблюдался низкий уровень адаптогенных гормонов кортизола и пролактина, повышенное количество Ся-нейтрофилов, избыточно высокий уровень мощного провоспалительного цитокина TNF- α и профиброзного СТГ на фоне почти полного отсутствия противовоспалительного цитокина IL-10.

Методом множественной регрессии установлено, что все пациентки с келоидами имеют ослабленную и рассогласованную систему взаимосвязей исследуемых показателей крови. Тем не менее, у пациенток с лабильными келоидами частично сохранен баланс про- и противовоспалительных факторов. При этом наибольшее количество связей имеют Ся-нейтрофилы и кортизол (в отличие от контрольной группы), что дает основание предполагать их триггерную роль в патологическом изменении основных регуляторов рубцевания – провоспалительного цитокина TNF- α и противовоспалительного IL-10. У пациенток со стабильными келоидами триггерное влияние Ся-нейтрофилов и кортизола усилено и сопровождается критическим падением концентрации в крови противовоспалительного IL-10 и избыточным увеличением концентрации СТГ – стимулятора пролиферации и коллагеногенеза. Выявлены показатели крови, от которых зависят клинические параметры келоидных рубцов и результат их лазерного лечения. При этом уравнения множественной регрессии для подгрупп с келоидами отличались лишь по одному показателю, а 3 показателя были одинаковыми. Оказалось, что клинические параметры всех келоидов зависят от сниженной концентрации кортизола, повышенного уровня TNF- α и увеличенной численности Ся-нейтрофилов, которые оказывают провоспалительное действие и поэтому могут иметь ключевое значение в создании условий для формирования келоидной

ткани. Показателями регрессионных уравнений, по которым отличались подгруппы, были повышенные уровни в крови ИЛ-10 в подгруппе Злк и СТГ в подгруппе Зстк. Очевидно, что для получения положительного результата лазерного лечения необходимо противовоспалительное действие цитокина ИЛ-10, а высокая концентрация СТГ, способного стимулировать пролиферацию и избыточный коллагеногенез на фоне почти полного отсутствия в крови противовоспалительного ИЛ-10, стабилизирует келоидогенез и препятствует нормотрофическому рубцеванию после лазерного лечения.

Ассоциация перечисленных показателей крови с результатом лазерного лечения келоидных рубцов подтверждена дискриминантным анализом, который выделил эти же показатели как наиболее информативные для разделения подгрупп Злк и Зстк, что указывает (с учетом данных литературы) на их патогенетическое значение для успешности лазерного лечения. Кроме того, с помощью дискриминантного и регрессионного анализа найдены два системных фактора – ИЛ-10 и СТГ, по концентрации которых в крови пациентки можно с высокой точностью прогнозировать результат лазерного лечения келоидных рубцов (с помощью уравнений ЛКФ).

Полученные результаты дают основание утверждать, что у пациенток в подгруппах с лабильными и стабильными келоидами создаются разные условия, в которых формируется келоидный рубец:

- лабильные келоидные рубцы формируются в условиях противостояния факторов, способствующих организации келоидной ткани (сниженная концентрация кортизола, увеличенное количество Ся-нейтрофилов, повышенный уровень провоспалительного TNF- α) и препятствующих этому (повышенный уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10);
- стабильные келоидные рубцы формируются в условиях более глубоких изменений концентраций в крови системных факторов, обеспечивающих образование и рост келоида (низкий уровень кортизола, увеличенное количество Ся-нейтрофилов, высокий уровень провоспалительного TNF- α , гиперпродукция профиброзного СТГ), и отсутствием факторов,

ограничивающих эти эффекты (близкий к нулю уровень противовоспалительного IL-10).

Четвертая задача исследования заключалась в выявлении композиционных особенностей исследуемых показателей крови при гипертрофических и келоидных рубцах, которые имеют патогенетическое значение и способствуют или препятствуют положительному результату лазерного лечения рубцов. Для решения этой задачи проведена интегративная оценка всех полученных результатов исследования, что помогло вычлнить совокупность факторов, определяющих и объясняющих положительный или отрицательный результат лазерного лечения гипертрофических и келоидных рубцов.

С учетом значения в процессе рубцевания выявленных изменений исследуемых показателей крови, предложена итоговая схема влияния патогенетически значимых композиционных особенностей в составе крови на результат лазерного лечения гипертрофических рубцов (Рисунок 14).

В морфологии гипертрофического рубца отмечаются 4 типа микроочагов: периваскулярной лимфоцитарно-макрофагической инфильтрации, деструктивные (без дисплазии клеток и ткани), пролиферативные (с гипертрофией фибробластов) и зрелой рубцовой ткани. В субклинической подгруппе большинство из выделенных в нашем исследовании измененных показателей крови (Ся-нейтрофилы, прогестерон, кортизол, тестостерон, эстрадиол) способны поддерживать возникновение и существование деструктивных микроочагов вследствие смещения баланса стероидных гормонов в пользу прогестерона. Проллиферативные микроочаги и коллагеногенез в очагах зрелой рубцовой ткани потенцируются сниженным уровнем кортизола, который в норме ограничивает эти процессы. Кроме того, гиперсекреция коллагена обеспечивается, наряду с избыточной пролиферацией фибробластов, высоким уровнем прогестерона, который 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 альтернативные процессы, запускающие медиаторный каскад с преобладанием провоспалительных регуляторов над противовоспалительными. Из этого следует необходимость коррекции медиаторного каскада, который запускается на начальной стадии воспаления и регулирует смену его фаз. В нашем исследовании такой «перезапуск» воспалительного процесса был осуществлен с помощью множественных перфораций рубцовой ткани лазером и завершился нормализацией основных клинических характеристик рубца в субклинической подгруппе.

В клинической подгруппе, по результатам интегративного анализа, существенное снижение кортизола, тестостерона и пролактина способно поддерживать образование в рубцовой ткани не только деструктивные очаги, но и пролиферативные. Наиболее сильному влиянию подвержен процесс коллагеногенеза, который стимулируется всеми перечисленными выше факторами и высокими концентрациями фиброгенных СТГ и TGF- β . Все эти изменения показателей крови в совокупности могут вызывать мощный кумулятивный фиброгенный эффект, который реализуется через гиперпродукцию коллагена с нарушением ремоделирования рубцовой ткани. Вероятно, именно сильно выраженное смещение выявленных изменений в сторону профиброзных влияний на фоне дефицита кортизола, провоцирующего недостаток в макрофагах энергии и продукции ими TNF- α , не позволяет достичь успеха при лазерном лечении гипертрофических рубцов. В этой ситуации хороший результат дает восполнение недостатка кортизола – регулятора не только функциональной активности клеток воспалительной реакции, но и продукции цитокинов и гормонов.

На основании интегративной оценки данных, полученных в группе с келоидными рубцами, предложена итоговая схема влияния патогенетически значимых композиционных особенностей в составе крови на результат лазерного лечения келоидных рубцов (Рисунок 17).

Морфологическая картина келоидного рубца, по данным литературы [28, 31] и нашим данным, характеризуется архитектоникой, определяющей в ткани рубца 4 зоны: эпидермальную, субэпидермальную, пролиферативную (зона роста) и глубокую (зрелую). Выявленные нами общие для обеих подгрупп изменения в композиционном составе крови (повышенная концентрация в крови TNF- α , сниженный уровень кортизола и ЛГ, увеличенное количество Ся-нейтрофилов) способны поддерживать избыточные сосудистые, клеточные реакции и гиперстимуляцию коллагеногенеза во всех зонах келоидного рубца. При этом в подгруппе с лабильными келоидами значительное увеличение концентрации IL-10 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, которое «перезапускает» воспалительный процесс с помощью множественных перфораций рубцовой ткани лазером.

В подгруппе пациенток со стабильными келоидами изменения показателей крови более глубокие за счет выраженного дефицита кортизола и пролактина (усиливающего ослабление механизмов адаптации) и повышения концентрации провоспалительного TNF- α . Кроме того, для этой подгруппы характерно снижение до следовых количеств противовоспалительного IL-10. Совокупность этих изменений поддерживает патологические процессы в субэпидермальной зоне и зоне роста келоидного рубца. В глубокой зоне гиперстимуляция коллагеногенеза может быть связана с повышенным содержанием в крови СТГ. Высокий уровень TNF- α , отсутствие сдерживающего влияния кортизола и IL-10 способны провоцировать дисплазию рубцовой ткани, нарушение ее ремоделирования и созревания, характерные для келоидов. Таким образом, в стабильном келоидном рубце наиболее сильному влиянию выявленных изменений в составе крови подвержены пролиферативные и трофические процессы (зона роста), которые принимают патологический характер и формируют характерные для келоидов

морфологические признаки – гипертрофию фибробластов с образованием гигантских, опухолеподобных форм, регрессию сосудов, дисплазию и вакуолизацию клеток, распад и гиалиноз коллагеновых волокон. Создаются условия, поддерживающие гипоксию и дисплазию рубцовой ткани, что исключает возможность «перезапуска» процесса воспаления в ткани рубца лазерными перфорациями и получения положительного эффекта после лечения.

Сравнение предложенных нами 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.

Выявлены показатели крови, ассоциированные с положительным или отрицательным результатом лазерного лечения и гипертрофических, и келоидных рубцов. В частности, лазерное лечение обоих типов рубцов оказалось неэффективным у пациенток, имеющих не только дефицит кортизола, но и низкий уровень пролактина, высокий уровень СТГ, и отсутствие противовоспалительного влияния IL-10 или прогестерона. Эти изменения провоцируют усиление эффектов, вызванных дефицитом кортизола, гиперстимуляцию коллагеногенеза и нарушение контроля над завершением острофазных реакций и переходом к репаративным процессам. На этом фоне фактором гипертрофии рубцовой ткани, усиливающим фиброгенное действие повышенной концентрации СТГ, является высокий уровень TGF- β_1 , а фактором келоидогенеза выступает высокое содержание в крови TNF- α , который организует зону роста келоидов и провоцирует все характерные для келоидов патологические процессы. Таким образом, при указанных изменениях в

содержании гуморальных системных факторов в организме пациенток создаются условия для устойчивых патологических процессов в рубцовой ткани, что не оставляет шанса переформатировать процесс рубцевания с помощью множественных лазерных перфораций рубца.

Положительная динамика лазерного лечения обоих типов патологических рубцов зарегистрирована у пациенток, в крови которых, наряду со сниженным уровнем кортизола, определялось увеличенное количество Ся-нейтрофилов и высокое содержание противовоспалительных факторов – IL-10 или прогестерона. Остальные факторы крови при разных типах патологических рубцов у этих пациенток существенно отличались и усиливали про- или противовоспалительных влияния на рубцевание. Так, при гипертрофических рубцах был выявлен дисбаланс стероидных гормонов с преобладанием прогестерона. Это усиливает провоспалительные влияния, поддерживает существование деструктивных очагов в рубце и снимает ограничения с пролиферативных процессов и коллагеногенеза, но одновременно обеспечивает противовоспалительное влияние прогестерона. При келоидных рубцах выявлено высокое содержание в крови TNF- α и пониженный уровень ЛГ, что усиливает провоспалительные влияния: деструктивные и диспластические процессы в зонах роста рубца и нарушение его ремоделирования, которые, тем не менее, частично сбалансированы высоким содержанием противовоспалительным IL-10. Нельзя считать случайным совпадением увеличенное содержание участников воспаления Ся-нейтрофилов и противовоспалительных факторов (прогестерона или IL-10) в крови пациенток с гипертрофическими и келоидными рубцами, у которых получен положительный результат лазерного лечения. Этот факт доказывает, что для успешности лазерного лечения необходимы два условия: возможность лейкоцитов быстро реагировать на обострение воспаления (вызванное множественными перфорациями рубцовой ткани лазером) и контроль над завершением острофазных реакций и переходом к репаративным процессам, который осуществляется противовоспалительными факторами.

Многие авторы отмечают вариабельность гипертрофических и келоидных рубцов по свойствам, качеству и эффективности лечения [5, 28, 31, 99]. В нашем исследовании выявлена у пациенток с этими рубцами 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

Разработанные системные факторы (Ся-нейтрофилы, кортизол, СТГ, TNF- α , TGF- β 1, IL-10) могут быть использованы в дагностике типов рубцов для проведения и оценки эффективности лазерного лечения.

Могут быть рекомендованы для внедрения в профильные медицинские учреждения 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).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГР – гипертрофические рубцы

КР – келоидные рубцы

Крт – кортизол

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛКФ – линейные классификационные функции.

НР – нормотрофические рубцы

ОПР – общий показатель рубца.

Пгс – прогестерон

Прл – пролактин

Пя-нейтрофилы – палочкоядерные нейтрофилы.

СТГ – соматотропный гормон

Ся-нейтрофилы – сегментоядерные нейтрофилы.

Тс – тестостерон

ТТГ – тиреотропный гормон.

Т_{4св} – свободная фракция тироксина.

ФСГ – фолликулостимулирующего гормона

Эс – эстрадиол

IGF – инсулиноподобный фактор роста

IL – интерлейкин

МАРК– митоген-ассоциированные протеинкиназы

ММР – матричные металлопротеазы

ТИМР – тканевые ингибиторы металлопротеаз

TGF – трансформирующий фактор роста

TNF – фактор некроза опухоли

SMAD–белок – преобразователь сигналов для рецепторов TGF-β

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов, В. П. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В. П. Анисимов // СПб: Наука. – 2008. – Т.2. –№.434. – С. 298 – 308.
2. Арндт, К. А. Коррекция рубцов (Эстетическая медицина. Серия под ред. Дж. С. Доувера). Пер. с англ. под редакцией В. А. Виссарионова / К. А. Арндт. – М.: Практическая медицина, 2009. – 111 с.
3. Белая, Ж. Е. Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко // Пробл. Эндокринолог. – 2006. – Т. 52. № 2. – С. 48 –54.
4. Белоусов, А.Е. Рубцы и их коррекция. Очерки пластической хирургии. Т.1 / А.Е Белоусов. – Командор-SPB, 2005. – С. 32 – 33.
5. Болховитина, Л.А. Келоидные рубцы / Л. А. Болховитина, М. Н. Павлова. – М.: Медицина, 1977. – 136 с.
6. Васильева, Л. С. Воспаление и стресс / Васильева Л. С. Малышев В. В., Кузьменко В. В., Белогоров С. Б. – Иркутск: «ЛИСНА и К», 1995. – 120 с.
7. Еременко, В. В. Взаимосвязь между уровнем стрессоустойчивости и концентрацией тестостерона в крови здорового мужчины / В. В. Еременко, В.Г. Абушкевич, Т. Н. Абушкевич, Е. Г. Потягайло // Кубанский научно-медицинский вестник. – 2014. – Т. 6 –№ 148. – С.29 – 33.
8. Зайчик, А. Ш. Общая патофизиология с основами иммунопатологии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – 4-е изд. СПб, 2008. – 656 с.
9. Изатулин, В. Г.Использование пролактина для заживления кожных ран в эксперименте / Изатулин В. Г., Лебединский В. Ю., И. М. Кенсовская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН – 2008. – №6 – С. 35 – 36.
10. Кевра, М.К. Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме / М. К. Кевра // Медицинские новости. – 1995. – №8. – С. 3 – 22.

11. Комиссаренко, В. П. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов / В. П. Комиссаренко, А. Г. Минченко, Н. Д. Тронько. – Киев: Здоровье, 1986. – 191 с.
12. Куликов, А. М. Роль семейного врача в охране здоровья подростка: VI. Дисплазии соединительной ткани у подростков и их распознавание / А. М. Куликов, В. П. Медведев // Российский семейный вач. – 2000. – № 4. С. 37 – 51.
13. Лаптева, Н. Н. Патопфизиология белкового обмена / Н.Н. Лаптева. – М.: Наука, 1970. – 335 с.
14. Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. – М.: Наука, 1981 – 158 с.
15. Михалевич И. М. Регрессионный анализ (использование в медицинских? исследованиях с применение ППП Statistica) пособие для врачей / И. М. Михалевич. – Изд. 3-е, стереотип. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013 – 32 с.
16. Михалевич, И. М. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (с применением программного пакета STATISTICA 6.1) / И. М. Михалевич, Т. Н. Юрьева: пособие для врачей. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. – 44 с.
17. Ольшницкая, О. В. Использование субстанции фактора некроза опухоли-альфа с целью коррекции процессов заживления ран / О. В. Ольшницкая, В. И. Масычева, И. В. Кравченко // Вестник новых медицинских технологий. – 2014 – Т. 21. – № 3. – С. 181.
18. Павлова, М. Н. Морфогенез келоидных рубцов у ожоговых больных / М. Н. Павлова // Ортопедия травматология протезирование. – 1971. – Т.32. – № 1 – С. 52–56
19. Парахонский, А. П. Медиаторные аспекты воспалительного процесса / А. П. Парахонский // Аспирант. – 2015. – Т. 1. – № 11. – С. 133 – 137.
20. Серов В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В Серов, А. Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.

21. Серов В. В. Воспаление: руководство для врачей / В. В. Серов, В. С. Пауков. – М.: Медицина. – 1995. – № 639. С. 200 – 209.
22. Строев, Ю. И. Эндокринология подростков / Ю. И. Строев, Л.П. Чурилов: под ред. А. Ш. Зайчик. – СПб, 2004. – 384 с.
23. Тенчурина, Т. Г. Значение половых стероидов и ангиогенных факторов роста в профилактике осложнений рубцевания после косметических операций / Т. Г. Тенчурина // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2005. – № 4. – С.17 – 20.
24. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен Х. Теппермен. – М.: Мир, 1989. – 656 с.
25. Трыкова, И. А., Неинвазивная дифференциальная диагностика гипертрофических и келоидных рубцов с помощью высокочастотного ультразвука / И. А. Трыкова, В. И. Шаробаро, И. Е. Тимина, И. А. Чекмарёва [и др.] // Анналы пластической реконструктивной и эстетической хирургии. – 2012. – №3. – С. 66 – 71.
26. Трыкова, И. А. Ультразвуковое исследование в диагностике и выборе тактики лечения пациентов с рубцовыми деформациями покровных тканей: автореф. дис. канд. мед. наук:14.01.13 / И. А. Трыкова. – М., 2013. – С. 22.
27. Черняков, А. В. Профилактика и лечение патологических рубцов в хирургической практике / А. В.Черняков // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2017. – №28. – С. 2063 – 2068
28. Шафранов, В. В. Келоидные рубцы: этиология, клиническая, морфологическая, физикальная диагностика и лечение СВЧ – криогенным методом / В. В. Шафранов, Е. Н. Борхунова, А. В. Таганов, Н. Г. Короткий [и др.]: Руководство для врачей. – М., 2003. – С. 87 – 89.
29. Шафранов, В. В. Использование Ванкуверской шкалы для оценки эффективности лечения пациентов с келоидными рубцами методом СВЧ-деструкции / В. В. Шафранов, А. В. Таганов, Е. Н. Бархунова, А. В. Гераськин // Детская хирургия. – 2009. – № 5. – С. 29 – 32.

30. Шафранов, В. В. Келоидные рубцы. Новые технологии лечения. Ч. 2 / В. В. Шафранов, Е. Н. Борхунова, А. В. Таганов. – М: РАЕН, 2009. – 190 с.
31. Шехтер, Б. А. Морфологическая характеристика рубцовых тканей и новая клинико-морфологическая классификация рубцов кожи человека / Б. А. Шехтер, А. Е. Гуллер // Архив патологии. – 2008. – Т.70. – № 1. – С. 6 – 13.
32. Abdou, A.G. Immunohistochemical expression of TGF-beta1 in keloids and hypertrophic scars / A. G. Abdou, A. H. Maraee, A. M. Al-Bara, W. M. Diab // Am. J. Dermatopathol. – 2011. – Vol. 33. – №1. – P. 84 – 91.
33. Abdou, A.G. Immunohistochemical evaluation of COX-1 and COX-2 expression in keloid and hypertrophic scar / A. G. Abdou, A. H. Maraee H. F. Saif // Am. J. Dermatopathol. – 2014. – Vol. 36. – №4. – P. 311 – 317.
34. Abergel, R.P. Biochemical composition of the connective tissue in keloids and analysis of collagen metabolism in keloid fibroblast cultures / R. P. Abergel, D. Pizzurro, C.A. Meeker, G. Lask [et al.] // J. Invest. Dermatol. –1985. – Vol. 84. – №5. – P. 384 – 390.
35. Aggarwal, B. B. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey / B. B. Aggarwal, S. C. Gupta, J. H. Kim // Blood. – 2012. – Vol. 119. – № 3. – P. 651 – 665.
36. Agha, A. Modulation of glucocorticoid metabolism by the growth hormone – IGF-1 axis / A. Agha, J. P. Monson // Clin. Endocrinol. – 2007– Vol. 66. – № 4. – P. 459 – 465.
37. Agha, R. A review of the role of mechanical forces in cutaneous wound healing / R. Agha, R. Ogawa, G. Pietramaggiori, D. P. Orgill // J. Surg. Res. – 2011. – Vol. 171. – №2. – P. 700 – 708.
38. Akaishi, S. Nd:YAG Laser Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars / S. Akaishi, S. Koike, T. Dohi, K. Kobe [et al.] // Eplasty. – 2012. – №12. – P.1
39. Ala-Kokko, L. Collagen gene expression in keloids: analysis of collagen metabolism and type I, III, IV, and V procollagen mRNAs in keloid tissue and keloid fibroblast cultures / L. Ala-Kokko, A. Rintala, E.R. Savolainen // J. Invest. Dermatol. – 1987. – Vol. 89. – №3. – P. 238-244.

40. Al-Attar, A. Keloid pathogenesis and treatment / A. Al-Attar, S. Mess, J.M.Thomassen [et al.] // *Plast. Reconstr.Surg.* – 2006. – Vol. 117. – №1. – P. 286 – 300.
41. Alenghat, F. J. Mechanotransduction: all signals point to cytoskeleton, matrix, and integrins / F. J. Alenghat, D. E. Ingber // *Sci. STKE.* – 2002. – Vol. 2002. – № 119. – P. 6.
42. Ali-Bahar, M. Dermal fibroblasts from different layers of human skin are heterogeneous in expression of collagenase and types I and III procollagen mRNA / M. Ali-Bahar, B. Bauer, E. E. Tredget, A. Ghahary // *Wound Repair Regen.* – 2004. – Vol. 12. –№ 2. –P. 175 – 182.
43. Alster, T. S. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae / T. S. Alster, C. Handrick // *Semin Cutan Med Surg.* – 2000. –Vol. 19. –№4 – P. 287 – 292.
44. Amadeu, T. P. Fibrillin-1 and elastin are differentially expressed in hypertrophic scars and keloids / T. P. Amadeu, A. S. Braune, L. C. Porto, A. Desmouliere // *Wound. Repair. Regen.* –2004. –Vol. 12. – №2. –P. 169 – 174.
45. Anitha, B. Scars in dermatology: Clinical significance / B. Anitha, S. Rangunatha, C. Inamatar Arun // *Indian J. Dermatol.Venereol. Leprol.* – 2008. –Vol. 74. – №4. – P. 420 – 423.
46. Arbi, S. Premature collagen fibril formation, fibroblast-mast cell interactions and mast cell-mediated phagocytosis of collagen in keloids / S. Arbi, E. C.Eksteen, H. M. Oberholzer, H. Taute [et al.] // *Ultrastruct. Pathol.* – 2015. – Vol. 39. –№2. – P. 95 – 103.
47. Arima, J. Hypertension: a systemic key to understanding local keloid severity / J. Arima, C. Huang, B. Rosner, S. Akaishi, R. Ogawa // *Wound Repair Regen.* – 2015. – Vol. 23 – №2. – P. 213 – 221.
48. Arno, A. I. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide / A. I. Arno, G. G. Gauglitz, J. P. Barret, M. G. Jeschke // *Burns.* – 2014. – Vol. 40. – №7. – P. 1255 – 1266.

49. Ashcroft, G. S. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels / G. S. Ashcroft, J. Dodsworth, E. van Boxtel, R. W. Tarnuzzer [et al.] // *Nature Medicine*. – 1997. – Vol. 3. – №11. – P. 1209 – 1215.
50. Ashcroft, K. J. Site-specific keloid fibroblasts alter the behaviour of normal skin and normal scar 1050 Histopathology of keloid disease fibroblasts through paracrine signaling / K. J. Ashcroft, F. Syed, A. Bayat // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 12. – P. 75600.
51. Asilian, A. New combination of tiramcinolone, 5-fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars / A. Asilian, A. Darougheh, F. Shariati // *Dermatol. Surg.* – 2006.–Vol. 32. –№ 7. – P. 907 – 915.
52. Atiyeh, B. S. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods / B. S. Atiyeh, S. A. Dibo // *Aesthetic Plast. Surg.* – 2009. – Vol. 33. –№ 3. – P. 283 – 294.
53. Babu, M. Keloid fibroblasts exhibit an altered response to TGF-beta / M. Babu, R. Diegelmann, N. Oliver // *J. Invest. Dermatol.* – 1992. – Vol. 99. – № 5. – P. 650 – 655.
54. Bagabir, R. Site-specific immunophenotyping of keloid disease demonstrates immune upregulation and the presence of lymphoid aggregates / R. Bagabir, R. J. Byers, I. H. Chaudhry, W. Muller [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 167. –№ 5. – P. 1053 – 1066.
55. Baneyx, G. Fibronectin extension and unfolding within cell matrix fibrils controlled by cytoskeletal tension / G. Baneyx, L. Baugh, V. Vogel // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – Vol. 99. – № 8. – P. 5139 – 5143.
56. Baryza, M. J. The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its inter-reter reliability / M. J. Baryza // *The Journal of burn care & rehabilitation*. – 1995. – Vol .16. – №5. – P. 535 – 538.
57. Baskari, S. DeviInfluence of autocrine growth hormone on NF-κB activation leading to epithelial-mesenchymal transition of mammary carcinoma / S. Baskari, S. Govatati, V. Madhuri, N. Nallabelli [et al.] // *Tumour Biol*. – 2017. – Vol. 39. – № 10. – P. 1010428317719121.

58. Bayat, A. Genetic susceptibility to keloid disease: mutation screening of the TGFbeta3 gene / A. Bayat, J. M. Walter, O. Bock, U. Mrowietz [et al.] // *Br. J. Plast. Surg.* – 2005. – Vol. 58. – № 7. – P. 914 – 992.
59. Bellini, A. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses / A. Bellini, S. Mattoli // *Lab. Invest.* – 2007. – Vol. 87. – №8. – P. 858 – 870.
60. Berman, B. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alfa-2b results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production in vitro / B. Berman, M. R. Duncan // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1989. – Vol. 21. – №4. – P. 694 – 702.
61. Bianchi, V.E. The anti-inflammatory effects of testosterone / V. E. Bianchi // *J. Jf the endocrine society.* – 2019. – Vol. 3. – № 1. – P.91-107.
62. Bloch, E. F. General immune activity in keloid patients / E. F. Bloch, M. G. Hall, M. J. Denson, V. Slay-Solomon // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1984. – Vol. 73. – №3. – P. 448 – 451.
63. Bock, O. Studies of transforming growth factors beta 1–3 and their receptors I and II in fibroblast of keloids and hypertrophic scars / O. Bock, H. Yu, S. Zitron, A. Bayat [et al.] // *Acta. Derm. Venereol.* – 2005. – Vol. 85. – № 3. – P. 216 – 220.
64. Borsini, M. Epidemiologia dellacicatrice da ustion (Esperienzapersonale). Madliacani G TeichAlasiaXIII CongressoNazionale SIU La cicatricepatologica / M. Borsini, G. G. Mandruzzato, G. Palomba // Naples, Italy Gluseppe DeNicola – 1998. – P. 85 – 88.
65. Boutli-Kasapidou, F. Hypertrophic and keloidal scars: an approach to polytherapy / F. Boutli-Kasapidou, A. Tsakiri, E. Anagnostou, O. Mourellou // *Int. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 44. – № 4. – P. 324 – 327.
66. Brissett, A. E. Scar contractures, hypertrophic scars, and keloids / A. E. Brissett, D. A. Sherris // *Facial Plast. Surg.* – 2001. – Vol. 17. – № 4. – P. 263 – 272.
67. Broekelmann, T. J. Transforming growth factor beta 1 is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis / T. J.

Broekelmann, A. H. Limper, T. V. Colby, J. A. McDonald // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol. 88. – № 15. – P. 6642 – 6646.

68. Brown, D. L. Differential expression and localization of insulin-like growth factors I and II in cutaneous wounds of diabetic and nondiabetic mice / D. L. Brown, C.D. Kane, S. D. Chernaused, D. G. Greenhalgh // Am. J. Pathol. – 1997. – Vol. 151. – № 3. – P. 715 – 724.

69. Brownlee, K.K. Relationship between circulating cortisol and testosterone: influence of physical exercise / K. K. Brownlee, A. W. Moore, A. C. Hackney // J. Sports. Sci. Med. – 2005. – Vol. 4. – № 1. – P.76 – 83.

70. Bux S. Keloids show regional distribution of proliferative and degenerate connective tissue elements / S. Bux, A. Madaree // Cells Tissues Organs. –2010. – Vol. 191. –№ 3. – P. 213 – 234.

71. Carrino, D. A. Proteoglycans of uterine fibroids and keloid scars: similarity in their proteoglycan composition / D. A. Carrino, S. Mesiano, N. M. Barker, W. W. Hurd [et al.] // Biochem. J. – 2012. – Vol. 443. – № 2. – P. 361 – 368.

72. Castagnoli, C. TNF production and hypertrophic scarring / C. Castagnoli, M. Stella, C. Berthod, G. Magliacani [et al.] // Cell. Immunol. –1993; – Vol. 147: – № 1. – P. 51 – 63.

73. Catherino, W. H. Reduced dermatopontin expression is a molecular link between uterine leiomyomas and keloids / W. H. Catherino, P. C. Leppert, M. H. Stenmark, M. Payson [et al.] // Genes Chromosom. Cancer. –2004. – Vol. 40. – № 3. – P. 204 – 217.

74. Chan, T. Development, characterization, and wound healing of the keratin 14 promoted transforming growth factor-beta1 transgenic mouse / T.Chan, A. Ghahary, J. Demare, L.Yang [et al.] // Wound Repair Regen. –2002. –Vol. 10. – № 3. – P. 177–187.

75. Chen, J. Multiphoton microscopy study of the morphological and quantity changes of collagen and elastic fiber components in keloid disease / J. Chen, S. Zhuo, X. Jiang, X. Zhu // J. Biomed. Optics. – 2011. – Vol. 16. – № 5. – P. 051305.

76. Cheng, C-C. Androgen attenuates cardiac fibroblasts activations through modulations of transforming growth factor- β and angiotensin II signaling/ C-C. Cheng, R-C. Hsu, Y-H. Kao, J-P. Liou [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176. – № 2. – P. 386 – 393.
77. Chowen, J.A. Sex steroid effects on the development and functioning of the growth hormone axis / J. A. Chowen, L. M. García-Segura, S. González-Parra, J. Argente // *Cell. Mol. Neurobiol.* –1996. – Vol. 16. – № 3. – P. 297 – 310.
78. Chu, H. W. Peripheral blood and airway tissue expression of transforming growth factor beta by neutrophils in asthmatic subjects and normal control subjects / H. W. Chu, J. B. Trudeau, S. Balzar, S. E. Wenzel // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 106. – № 6. – P. 1115 – 1123.
79. Chuma, J. Keloids: Pathogenesis, Clinical Features, and Management / J. Chuma, O. Chike, D. C. Patrick., E. Anthony // *Seminars in Plast. Surg.* – 2009. – Vol. 23. –№ 3. – P. 178 – 184.
80. Costanza, M. Prolactin: a versatile regulator of inflammation and autoimmune pathology / M. Costanza, N. Binart, L. Steinman, R. Pedotti // *Autoimmun Rev.* – 2015. – Vol. 14. – № 3. – P. 223 – 230.
81. Cruz, N. I. Inhibition of human keloid fibroblast growth by isotretinoin and triamcinolone acetonide in vitro / N. I. Cruz, L. Korchin // *Ann. Plast. Surg.* – 1994. – Vol. 33. – № 4. – P. 401 – 405.
82. Cury P.R. Hydrocortisone affects the expression of matrix metalloproteinases (MMP-1, -2, -3, -7, and -11) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) in human gingival fibroblasts/ P. R. Cury, V. C. Araújo, F. Canavez, C. Furuse [et al.] // *J. Periodontol.* – 2007. – Vol. 78. – № 7. – P. 1309 – 1315.
83. Cutroneo, K. R. How do glucocorticoids compare to oligo decoys as inhibitors of collagen synthesis and potential toxicity of these therapeutics / K. R. Cutroneo, K. M. Sterling Jr // *J. Cell Biochem.* – 2004. – Vol. 92. – № 1. – P. 6 – 15.
84. Da Costa, V. Nondestructive imaging of live human keloid and facial tissue using multiphoton microscopy. *Arch. Facial Plast* / V. Da Costa, R. Wei, R. Lim, C. H. Sun [et al] // *Surg.* – 2008. – Vol. 10. – № 1. – P. 38 – 43.

85. De Bosscher, K. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression / K. De Bosscher, W. Vanden Berghe, G. Haegeman // *Endocr. Rev.* –2003. – Vol. 24. – № 4. – P. 488 – 522.
86. De Oliveira, G.V. Silicone versus nonsilicone gel dressings: a controlled trial / G. V. De Oliveira, T. A. Nunes, L. A. Magna, M. L. Cintra [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2001. – Vol. 27. – № 8. – P. 721 – 726.
87. Desmouliere, A. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast / A. Desmouliere, C. Chaponnier, G. Gabbiani // *Wound Repair Regen.* – 2005. – Vol. 13. – № 1. – P. 7 – 12.
88. Detti, L. The effect of estradiol on the expression of estrogen, progesterone, androgen, and prolactin receptors in human peritoneal fibroblasts / L. Detti, G. M. Saed, Z. L. Jiang, M. L. Kruger [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2008. – Vol. 25. – № 6. – P. 245 – 250.
89. Dierickx, C. Laser treatment of erythematous/hypertrophic and pigmented scars in 26 patients / C. Dierickx, M. P. Goldman, R. E. Fitzpatrick // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1995. – Vol. 95. – № 1. – P. 84 – 92.
90. Discher, D. E. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate / D. E. Discher, P. Janmey, Y. L. Wang // *Science.* – 2005. – Vol. 310. – № 5751. – P. 1139 – 1143.
91. Doucet, C. Interleukin (IL) 4 and IL-13 act on human lung fibroblasts. Implication in asthma / C. Doucet, D. Brouty-Boyé, C. Pottin-Clémenceau, G.W. Canonica [et al.] // *J. Clin Invest.* –1998. – Vol. 101. –№ 10. – P. 2129 – 2139.
92. Duffy, D. M. Ovulation: Parallels With Inflammatory Processes / D. M. Duffy, C.M. Ko, M. Jo, M. Brannstrom [et al.] // *Endocr. Rev.* –2019. – Vol. 40. –№ 2. – P. 369 – 416.
93. Duscher, D. Mechanotransduction and fibrosis / D. Duscher, Z. N. Maan, V. W. Wong, R. C. Rennert // *J. Biomech.* – 2014. – Vol. 47. – № 9. – P. 1997–2005.

94. Edmondson, S. R. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems / S. R. Edmondson, S. P. Thumiger, G. A. Werther, C. J. Wraight // *Endocr. Rev.* –2003. – Vol. 24. – №6. – P. 737–764.
95. Elijah, I. E. The GH/IGF-1 system in critical illness / I. E. Elijah, L. K. Branski, C. C. Finnerty, D. N. Herndon // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 25. – №5. – P.759 – 767.
96. Espana, A. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures / A. Espana, T. Solano, E. Quintanilla // *Dermatol. Surg.* – 2001. – Vol. 27. – №1. – P. 23 – 27.
97. Falanga, V. Stimulation of collagen synthesis by the anabolic steroid stanozolol/ V. Falanga, A. S. Greenberg, L. Zhou, S. M. Ochoa [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* –1998.– Vol.111. – № 6. – P. 1193 – 1197.
98. Fang, L. TGF- β 1 downregulates StAR expression and decreases progesterone production through Smad3 and ERK1/2 signaling pathways in human granulosa cells / L. Fang, H-M. Chang, J-C. Cheng, P. C-K. Leung [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol.99. – №11. – P.234 – 243.
99. Fearmonti, R. Review of scar scales and scar measuring devices / R. Fearmonti, J. Bond, D. Erdmann, H. A. Levinson // *Eplasty.* –2010. Vol.21. –№10. – P. 43.
100. Feldman, S. R. Differential responses of human papillary and reticular fibroblasts to growth factors / S.R. Feldman, M. Trojanowska, E. A. Smith, E. C. Leroy // *Am. J. Med. Sci.* –1993. – Vol. 305. – № 4. – P. 203 – 207.
101. Fillardo, E. J. Epidermal growth factor receptor (EGFR) transactivation by estrogen via the G-proteinecoupled receptor, GPR30; a novel signaling pathway with potential significance for breast cancer / E. J. Fillardo // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 80. – №2. – P. 231 – 238.
102. Fitzpatrick, R. E. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU / R. E. Fitzpatrick // *Dermatol. Surg.* –1999. – Vol.25. –№ 3. –P. 224 – 232.

103. Foitzik, K. Prolactin and the skin: a dermatological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone / K. Foitzik, E. A. Langan, R. Paus // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – № 5. – P. 1071 – 1087.
104. Ford, L.C. Increased androgen binding in keloids: a preliminary communication / L.C. Ford, D.F. King, L.D. Lagasse, V. Newcomer // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* – 1983. – Vol. 9. – № 7. – P. 545 – 547.
105. Freeman M.E. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion / M.E. Freeman B. Kanyicska, A. Lerant, G. Nagy // *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol. 80. —№ 4. – P. 1523 – 1631.
106. Fruchtman, S. Suppressor of cytokine signaling-2 modulates the fibrogenic actions of GH and IGF-I in intestinal mesenchymal cells / S. Fruchtman, J. G. Simmons, C. Z. Michaylira // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – № 2. – P. 342 – 350.
107. Furtado, F., Hochman B., Farber P.L, Muller M.C., Hayashi L.F., Ferreira L.M. Psychological stress as a risk factor for postoperative keloid recurrence / F. Furtado, B. Hochman, P. L. Farber, M. C. Muller [et al.] // *J. Psychosom. Res.* – 2012. – Vol. 72. – № 4. – P. 282 – 287.
108. Furuzawa-Carballeda, J. Subcutaneous administration of collagen-polyvinylpyrrolidone down regulates IL-1beta, TNF-alpha, TGF-beta1, ELAM-1 and VCAM-1 expression in scleroderma skin lesions / J. Furuzawa-Carballeda, E. Krötzsch, L. Barile-Fabris, M. Alcalá [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2005. – Vol. 30. –№ 1. – P. 83 – 86.
109. Gagliano-Jucá, T. Differential effect of testosterone on circulating neutrophils, monocytes, and pletelets in men: Findings from two trials / T. Gagliano-Jucá, K. M. Pencina, G. Wen, Z. Li, G. Huang // *Andrology* – 2020. –Vol. 6. – № 5. – P. 1324 – 1331.
110. Gangemi E. N. Epidemiology and risk factors for pathologic scarring after burn wounds / E. N. Gangemi, D. Gregori, P. Berchiolla, E. Zingarelli [et al.] // *Arch. Facial. Plast. Surg.* – 2008. – Vol. 10. – № 2. – P. 93 – 102.

111. Gao, F. L. The contribution of melanocytes to pathological scar formation during wound healing / F. L. Gao, R. Jin, L. Zhang, Y. G. Zhang // *J. Clin. Exp. Med.* –2013. – Vol. 6. – № 7. – P. 609 – 613.
112. Gartner M. H. Insulin-like growth factors I and II expression in the healing wound / M. H. Gartner, J. D. Benson, M. D. Caldwell // *J. Surg. Res.* – 1992. – Vol. 52. – № 4. – P. 389 – 394.
113. Gauglitz, G. G. Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies / G. G. Gauglitz, H. C. Korting, T. Pavicic, T. Ruzicka // *Mol. Med.* –2011. –Vol. 17. № 1-2. –P. 113 – 125.
114. Ghahary, A. Immunolocalization of TGF-beta 1 in human hypertrophic scar and normal dermal tissues / A. Ghahary, Y. J. Shen, P. G. Scott, E. E. Tredget // *Cytokine.* – 1995. –Vol. 7. – № 2. – P. 184 – 190.
115. Ghahary, A. Expression and localization of insulin-like growth factor-1 in normal and post-burn hypertrophic scar tissue in human / A. Ghahary, Y. J. Shen, R. Wang, P. G. Scott, E. E. Tredget // *Mol. Cell. Biochem.* – 1998– Vol. 183. – № 1-2. – P. 1 – 9.
116. Ghazawi, F.M. Insights into the pathophysiology of hypertrophic scars and keloids: how do they differ? / F. M. Ghazawi, R. Zargham, M. S. Gilardino, D. Sasseville [et al.] // *Advances in Skin & Wound Care.* – 2018.– Vol. 31. – № 1. – P. 582 – 595.
117. Gieni, R.S. Mechanotransduction from the ECM to the genome: are the pieces now in place / R. S. Gieni, M. J. Hendzel // *J. Cell. Biochem.* – 2008. –Vol. 104. – № 6. – P. 1964 – 1987.
118. Gilliver, S. C. Androgens modulate the inflammatory response during acute wound healing / S. C. Gilliver // *J. Cell. Sci.* – 2006. – Vol. 119. – №4. – P. 722 – 732.
119. Gleicher, N. Is androgen production in association with immune system activation potential evidence for existence of a functional adrenal/ovarian autoimmune system in women / N. Gleicher, A. Weghofer, V. A. Kushnir, A. Shohat-Tal [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. – № 11. – P. 58.

120. Gleizes, P. E. TGF-beta latency: biological significance and mechanisms of activation / P. E. Gleizes, J. S. Munger, I. Nunes [et al.] // *Stem. Cells.* –1997. – Vol. 15. – № 3. – P. 190 –197.
121. Gold M. H. Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting / M. H. Gold, T. D. Foster, M. A. Adair, K. Burlison // *Dermatol. Surg.* – 2001. – Vol. 27. – № 7. – P. 641– 644.
122. Goldberg, M. T. TNF-alpha suppresses alpha-smooth muscle actin expression in human dermal fibroblasts: an implication for abnormal wound healing / M. T. Goldberg, Y. P. Han, C. Yan, M. C. Shaw [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. – № 11. – P. 2645 – 2655.
123. Guix, B. Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy: a seven-year study / B. Guix, I. Henríquez, A. Andrés, F. Finestres [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. –Vol. 50. – №1. – P. 167 – 72.
124. Hameedaldeen, A. FOXO1, TGF-beta regulation and wound healing / A. Hameedaldeen, J. Liu, A. Batres, G. S. Graves [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15. – № 9. – P. 16257 – 16269.
125. Har-Shai, Y. Intralesional cryosurgery enhances the involution of recalcitrant auricular keloids: a new clinical approach supported by experimental studies / Y. Har-Shai, E. Sabo, E. Rohde, M. Hyams [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2006. – Vol. 14. – № 1. – P. 18 – 27.
126. Hattori T. Fli1 is a negative regulator of estrogen receptor α in dermal fibroblasts / T. Hattori, L. Stawski, S. S. Nakerakanti, M. Trojanowska // *J. Invest. Dermatol.* – 2011. –Vol. 131. – № 7. – P. 1469 – 1476.
127. Hein R. Differential effect of medium potent nonhalogenated double-ester-type and conventional glucocorticoids on proliferation and chemotaxis of fibroblasts in vitro / R. Hein, H. C. Korting, T. Mehring // *Skin Pharmacol.* – 1994. – Vol. 7. – № 5. – P. 300 – 306.
128. Hinz, B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair / B. Hinz // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. –№ 3. – P. 526 – 537.

129. Hochman, B. New approach to the understanding of keloid: psychoneuroimmune-endocrine aspects / B. Hochman, F. C. Isoldi, F. Furtado, L. M. Ferreira // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* – 2015. – Vol. 8. – P. 67 – 73.
130. Horng, H. C. Estrogen effects on wound healing / H. C. Horng, W. H. Chang, C. C. Yeh, B. S. Huang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017– Vol. 18. – № 11. – P. 2325.
131. Hu Z. C. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in keloid and hypertrophic scar / Z. C. Hu, B. Tang, D. Guo, J. Zhang [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2014. – Vol. 39. – № 7. – P. 822 –828.
132. Huang, Y. The Effects of the Transforming Growth Factor-beta1 (TGF-beta1) Signaling Pathway on Cell Proliferation and Cell Migration are Mediated by Ubiquitin Specific Protease 4 (USP4) in Hypertrophic Scar Tissue and Primary Fibroblast Cultures / Y. Huang, Y. Wang, X. Wang, L. Lin [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2020. – Vol. 26. – P. 920736.
133. Huang C. Systemic factors that shape cutaneous pathological scarring / C. Huang, R. Ogawa // *FASEB J.* –2020. – Vol. 34. – №10. – P.13171 – 13184.
134. Humphries, H. Expression of components of the renin-angiotensin system by the embryonic stem cell-like population within keloid lesions / H. Humphries, H. D. Brasch, B. van Schaijik, S.T. Tan [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2019. – Vol. 144. – P. 372 – 384.
135. Jimenez, S.A. Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons / S. A. Jimenez, B. Freundlich, J. Rosenbloom // *J. Clin. Invest.* – 1984. – Vol. 74. – P. 1112–1116.
136. Jumper, N. Functional histopathology of keloid disease / N. Jumper, R. Paus, A. Bayat // *Histol. Histopathol.* –2015. –Vol. 30. –№9. –P.1033 – 1057
137. Izadi, E., Vafashoar F., Jorbozedar P., Safari P., Assarehzadegan MA., Poormoghim H., Kuhpayezadeh J., Mojtabavi N. Effect of progesterone on expression of MMP7 and MMP13 in lungs of female mice / E. Izadi, F. Vafashoar, P. Jorbozedar, P. Safari [et al.] // *Iran. J. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2018. – Vol. 17. – № 5. – P. 485 – 489.

138. Kadoya, K. Changes in fibrillin-1 expression, elastin expression and skin surface texture at sites of cultured epithelial autograft transplantation onto wounds from burn scar excision / K. Kadoya, S. Amano, T. Nishiyama, S. Inomata [et al.] // *Int. Wound. J.* – 2016. – Vol.13. – №5. – P.780–786.
139. Kanda, N. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology / N. Kanda, S. Watanabe // *J. Dermatol. Sci.* – 2005. – Vol. 38. – № 1. – P. 1–7.
140. Karamouti, M. Growth hormone, insulin-like growth factor I, and leptin interaction in human cultured lutein granulosa cells steroidogenesis / M. Karamouti, P. Kollia, A. Kallitsaris, N. Vamvakopoulos [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 90. – № 4. – P. 1444 –1450.
141. Kao, H. K. Peripheral blood fibrocytes: enhancement of wound healing by cell proliferation, re-epithelialization, contraction, and angiogenesis / H. K. Kao, B. Chen, G. F. Murphy, Q. Li [et al.] // *Ann. Surg.* – 2011. – Vol. 254. – P. 1066 –1074.
142. Khattab, F. M. Correlation between serum IL 37 levels with keloid severity / F.M. Khattab, M. A. Samir // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2020. – Vol. 19. – № 9. – P. 2428 – 2431.
143. Kielty, C. M. Elastic fibres in health and disease / C. M. Kielty // *Expert. Rev. Mol. Med.* – 2006. – Vol. 8. – P. 1 – 23.
144. Kim, B.C. Fibroblasts from chronic wounds show altered TGF-beta-signaling and decreased TGF-beta Type II receptor expression / B. C. Kim, H. T. Kim, S. H. Park, J. S. Cha [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2003. – Vol. 195. – № 3. – P. 331 – 336.
145. Kischer, C. W. Fibronectin in hypertrophic scars and keloids / C. W. Kischer, M. J. Hendrix // *Cell. Tissue Res.* – 1983. – Vol. 231. – P. 29 – 37.
146. Kose, O. Keloids and hypertrophic scars: are they two different sides of the same coin / O. Kose, A. Waseem // *Dermatol. Surg.* – 2008. – Vol. 34. – P. 336 –346.
147. Kubo, M. Keloid like morphea / M. Kubo, T. Tamaki, M. Fujimoto, K. Kikuchi [et al.] // *Acta. Derm. Venereol.* – 1997. – Vol. 77. – № 1. – P. 90 – 91.

148. Kwak, D. H. Anti-vascular endothelial growth factor (Bevacizumab) therapy reduces hypertrophic scar formation in a rabbit ear wounding model / D. H. Kwak, T. H. Bae, W. S. Kim, H. K. Kim // *Arch. Plast. Surg.* – 2016. – Vol. 43. – P. 491– 497.
149. Kwan, P.O. Serum Decorin, Interleukin-1 β , and Transforming Growth Factor- β Predict Hypertrophic Scarring Postburn / P. O. Kwan, J. Ding, E. E. Tredget // *J. Burn. Care. Res.* – 2016. – Vol. 37. – № 6. – P. 356 – 366.
150. Lagraoui, M. Enhancement of human neutrophil survival and activation by TGF-beta 1 / M. Lagraoui, L. Gagnon // *Cell. Mol. Biol.*– 1997. – Vol. 43. – № 3. – P. 313–318.
151. Lawrence, J. W. Epidemiology and impact of scarring after burn injury: a systematic review of the literature / J. W. Lawrence, S. T. Mason, K. Schomer, M. B. Klein // *J. Burn Care. Res.* – 2012. – Vol. 33. – № 1. – P. 136 –146.
152. Le Bleu, V.S. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis / V. S. Le Bleu, G. Taduri, J. O'Connell, Y. Teng [et al] // *Nat. Med.* – 2013. – Vol. 19. – № 8. – P. 1047 – 1053.
153. Lee, Y.R. Combination of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-1 promotes fibroblast-embedded collagen gel contraction / Y. R. Lee, Y. Oshita, R. Tsuboi, H. Ogawa // *Endocrinology.* – 1996. – Vol. 137. – P. 5278 – 5283.
154. Lee, H. J. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids / H. J. Lee, Y. J. Jang // *J. Mol. Sci.* – 2018.– Vol. 19. – № 3. – P. 711.
155. Lee, W.J. A novel three-dimensional model system for keloid study: organotypic multicellular scar model / W. J. Lee, I. K. Choi, J. H. Lee, Y. O. Kim [et al] // *Wound Repair Regen.* – 2013. – Vol. 21. – P. 155 – 165.
156. Leventhal, D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature / D. Leventhal, M. Furr, D. Reiter // *Arch. Facial. Plast. Surg.* – 2006. – Vol. 8. – P. 362 – 368.
157. Levine, S. Stress-induced hyperprolactinemia: pathophysiology and clinical approach / S. Levine, O. Muneyyirci-Delale // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 9253083.

158. Li Q. Increased sensitivity to TNF-alpha promotes keloid fibroblast hyperproliferation by activating the NF-kappa B, JNK and p38 MAPK pathways / Q. Li, F. Cheng, K. Zhou, L. Fang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2021. – Vol. 21. – № 5. – P. 502.
159. Liakos, P. Transforming growth factor beta1 inhibits aldosterone and cortisol production in the human adrenocortical cell line NCI-H295R through inhibition of CYP11B1 and CYP11B2 expression / P. Liakos, D. Lenz, R. Bernhardt, J. J. Feige [et al.] // *Endocrinol.* – 2003. – Vol. 176. – № 1. – P. 69 – 82.
160. Lian, Y. L. Association between plasma lipid, glucose, cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels and GR and ACTHR gene polymorphisms / Y. L. Lian, X. Wei, Q. Wang, L. Ning [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2012. – Vol. 29. – № 2. – P. 188 – 193.
161. Liang, C. J. Thalidomide inhibits fibronectin production in TGF-beta1-treated normal and keloid fibroblasts via inhibition of the p38/Smad3 pathway / C. J. Liang, Y. H. Yen, L. Y. Hung, S. H. Wang [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 85. – P. 1594 – 1602.
162. Lichtman, M. K. Transforming growth factor beta (TGF-beta) isoforms in wound healing and fibrosis / M. K. Lichtman, M. Otero-Vinas V. Falanga // *Wound Repair Regen.* – 2016. – Vol. 24. – № 2. – P. 215 – 222.
163. Liechty, K.W. Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair / K. W. Liechty, H. B. Kim, N. S. Adzick, T. M. Crombleholme // *J. Pediatr. Surg.* – 2000. – Vol. 35. – P. 866 – 872.
164. Lieneke, J. D. The Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS): a reliable and feasible tool for scarevaluation / J. D. Lieneke, F. R. H. Tempelman, Y. A. M. Botman, W. E. Tuinebreijer [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 113. – №7.– P.1960 – 1965;
165. Lopez-Vicchi, F. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects / F. Lopez-Vicchi, C. De Winne, B. Brie, E. Sorianello [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2020. – Vol. 32. – № 11. – P. 12888.

166. Lu, W. S. Association of HLA-DQA1 and DQB1 alleles with keloids in Chinese Hans / W. S. Lu, J. F. Wang, S. Yang, F.L. Xiao [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2008. – Vol. 52. – P. 108 – 117.
167. Luo, X-H. Progesterone upregulates TGF- β iso forms (β 1, β 2, and β 3) expression in normal human osteoblast-like cells / X-H. Luo, E-Y. Liao, X. Su // *Calcif. Tissue. Int.* - 2002. – Vol. 71. – № 4. – P. 329 – 334.
168. Mamalis, A. D. Laser and light-based treatment of keloids – a review / A.D. Mamalis, H. Lev-Tov, D. H. Nguyen, J. R. Jagdeo // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – Vol. 28. – № 6. – P. 689 – 699.
169. Marneros, A. G. Clinical genetics of familial keloids/ A. G. Marneros, J. E. Norris, B. R. Olsen, E. Reichenberger // *Arch. Dermatol.* – 2001. – Vol.137. – P. 1429 – 1434.
170. Martin, C. W. The role of lymphocytes in wound healing / C. W. Martin, I. F. Muir // *Br. J. Plast. Surg.* – 1990. – Vol. 43. – P. 655 – 662.
171. Martino, M. M. Engineering the growth factor microenvironment with fibronectin domains to promote wound and bone tissue healing / M. M. Martino, F. Tortelli, M. Mochizuki, S. Traub // *Sci. Translat. Med.* – 2011. – Vol. 3. – № 100. – P. 100 – 189.
172. Massam-Wu, T. Assembly of fibrillin microfibrils governs extracellular deposition of latent TGF β / T. Massam-Wu, M. Chiu, R. Choudhury, S. S. Chaudhry [et al.] // *J. Cell. Sci.* – 2010. – Vol. 123. – P. 3006 – 3018.
173. Mazziotti, G. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion / G. Mazziotti, A. Giustina // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2013. – Vol.9. – № 5. – P. 265 – 276.
174. McCauley, R. L. Altered cytokine production in black patients with keloids / R. L. McCauley, Y. Chopa, Y. Y. Li, D. N. Herndon [et al.] // *Journal of Clinical Immunolog.* – 1992. – Vol. 12. – P. 300 – 308.
175. Mello, M. A. Effects of TGF- β 1 and triiodothyronine on cartilage maturation in vitro analysis using longtermhighdensitymicromass cultures of chick

embryonic limb mesenchymal cells / M. A. Mello, R. S. Tuan // *J. Orthop. Res.* – 2006. – Vol. 24. – № 11. – P. 2095–2105.

176. Messadi, D. V. Activation of NFkappa β signal pathways in keloid fibroblasts / D. V. Messadi, H. S. Doung, Q. Zhang, A. P. Kelly [et al.] // *Arch. Dermatol Res.* – 2004. – Vol. 296. – P. 125–133.

177. Messias de Lima, C. F. Topical growth hormone accelerates wound healing in mice/ C. F. Messias de Lima, L. F. de Araújo Vieira, L. A. de Carvalho Wanderley, J. N. de Souza Ferro [et al.] // *Wounds.* – 2017. – Vol. 29. – P. 387 – 392.

178. Mikhaylova I.V. Tumor necrosis factor-alpha regulates steroidogenesis, apoptosis, and cell viability in the human adrenocortical cell line NCI-H295R / I. V. Mikhaylova, T. Kuulasmaa, J. Jääskeläinen, R. Voutilainen // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148. – № 1. – P. 386 – 392.

179. Miragliotta, V. Osteopontin expression in healing wounds of horses and in human keloids / V. Miragliotta, A. Pirone, E. Donadio, F. Abramo [et al.] // *Equine. Vet. J.* – 2016. – Vol. 48. – № 1. – P. 72 – 77.

180. Miyazaki, T. Molecular cloning of a novel thyroid hormone-responsive gene, ZAKI-4, in human skin fibroblasts / T. Miyazaki, Y. Kanou, Y. Murata, S. Ohmori [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996.– Vol. 271. – № 24. – P. 14567 – 14571.

181. Mohamad, N. V. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men / N. V. Mohamad, S. K. Wong, W. N. Wan Hasan, J. J. Jolly [et al.] // *Aging. Male.* – 2019. – Vol. 22. – № 2. – P. 129 – 140.

182. Monstrey, S. Assessment of burn depth and burn wound healing potential / S. Monstrey, H. Hoeksema, J. Verbelen, A. Pirayesh // *Burns.* – 2008. – Vol. 34. –№ 6. – P. 761 – 769.

183. Mori, R. Accelerated wound healing in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration / R. Mori, T. Kondo, T. Ohshima, Y. Ishida [et al.] // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16. – № 9. – P.963 – 974.

184. Mosmann, T. R. TH₁ and TH₂ cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties / T. R. Mosmann, R. L. Coffman // *Annu Rev Immunol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 145 – 173.

185. Mousavi, S R. Evaluating tamoxifen effect in the prevention of hypertrophic scars following surgical incisions / S. R. Mousavi, M. Raaiszadeh, M. Aminseresht, S. Behjoo // *Dermatol. Surg.* – 2010. – Vol. 36. – № 5. – P.665 – 669.
186. Mozo, L. Glucocorticoids up-regulate constitutive interleukin-10 production by human monocytes / L. Mozo, A. Suárez, C. Gutiérrez // *Clin. Exp. Allergy.* – 2004. Mar. – Vol. 34. – № 3. – P. 406 – 412.
187. Musumec, G. I. The role of prolactin in the healing process / G. I. Musumec, F. M. Trovato, R. Avola // *O.A. Anatomy.* – 2013. – 450 p.
188. Nagaraja, S. Computational analysis identifies putative prognostic biomarkers of pathological scarring in skin wounds / S. Nagaraja, L. Chen, L.A. Di Pietro, J. Reifman [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 32.
189. Nakamura, T. Effects of ABCB1 3435C>T genotype on serum levels of cortisol and aldosterone in women with normal menstrual cycles / T. Nakamura, N. Okamura, M. Yagi, H. Omatsu [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2009. – Vol. 8. – № 2. – P. 397 – 403.
190. Nash, A. D. Effects of tumour necrosis factor-alpha on growth hormone and interleukin 6 mRNA in ovine pituitary cells / A. D. Nash, M. R. Brandon, P. A. Bello // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1992. – Vol. 84. – № 1–2. – P. 31 – 37.
191. Nedelec, B., Myofibroblasts and apoptosis in human hypertrophic scars: the effect of interferon-alpha 2b / B. Nedelec, H. Shankowsky, P. G. Scott, A. Ghahary [et al.] // *Surgery.* – 2001. – Vol. 130. – № 5. – P. 798 – 800.
192. Niessen, F.B. Hypertrophic scar formation is associated with an increased number of epidermal Langerhans cells / F. B. Niessen, J. Schalkwijk, H. Vos, W. Timens // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 202. – № 1. – P. 121 – 129.
193. Noguera, R. Extracellular matrix, biotensegrity and tumor microenvironment / Noguera R., Nieto O.A., Tadeo I., Farinas F. [et al.] // *An update and overview Histol. Histopathol.* – 2012. – Vol. 27. – № 6. – P. 693 – 705.
194. Noishiki, C. Sex differences in keloidogenesis: an analysis of 1659 keloid patients in Japan / C. Noishiki, Y. Hayasaka, R. Ogawa // *Dermatol. Ther (Heidelb).* – 2019. – Vol. 9. – № 4. – P. 747 – 754.

195. Nowak, J. Leukocyte changes across menstruation, ovulation, and mid-luteal phase and association with sex hormone variation / J. Nowak, B. Borkowska, B. Pawlowski // *Am. J. Hum. Biol.* – 2016. – Vol. 28. – № 5. – P. 721 – 728.
196. Ocaranza, P. Effects of thyroid hormone on the GH signal transduction pathway / P. Ocaranza, J. J. Lammoglia, G. Iñiguez, R. Román [et al.] // *Growth Horm IGF Res.* – 2014. – Vol. 24. – № 1. – P. 42 – 46.
197. Ogawa, R. Clinical applications of basic research that shows reducing skin tension could prevent and treat abnormal scarring: the importance of fascial/subcutaneous tensile reduction sutures and flap surgery for keloid and hypertrophic scar reconstruction / R. Ogawa, S. Akaishi, C. Huang, T. Dohi [et al.] // *J. Nippon. Med. Sch.* – 2011. – Vol. 78 – № 2. – P. 68 – 76.
198. O’Sullivan, S. T. Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection / S. T. O’Sullivan, J. A. Lederer, A. F. Horgan, D. H. Chin [et al.] // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol. 222. – № 4. – P. 482 – 490.
199. Park, T. H. Keloid recurrence in pregnancy / T. H. Park, C. H. Chang // *Aesthetic Plast. Surg.* – 2012. – Vol. 36. – № 5. – P. 1271 – 1272.
200. Peltier, M. R. Effect of progesterone on proinflammatory cytokine production by monocytesstimulated with pathogens associated with preterm birth / M. R. Peltier, S. C. Tee, J. C. Smulian // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2008. – Vol. 60. – № 4. – P. 346 – 353.
201. Peltonen, J. Activation of collagen gene expression in keloids: co-localization of type I and VI collagen and transforming growth factor-beta 1 mRNA / J. Peltonen, L. L. Hsiao, S. Jaakkola, S. Sollberg [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – Vol. 97. – № 2. – P. 240 – 248.
202. Penn, J. W. The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring, review / J. W. Penn, A. O. Grobbelaar, K. J. Rolfe // *Int. J. Burns Trauma.* – 2012. – Vol. 2. – № 1. – P. 18 – 28.
203. Peranteau, W. H. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation / W. H. Peranteau,

- L. Zhang, N. Muvarak, A. T. Badillo [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2008 – Vol. 128. – № 7. – P. 1852 – 1860.
204. Philipp, C. M. Laser treatment of scars and keloids – How we do it / C. M. Philipp, D. Scharschmidt, H. P. Berlien // *Medical Laser Application.* – 2008. – Vol. 23. – P. 79 – 86.
205. Placik, O. J. Immunologic associations of keloids / O. J. Placik, V. L. Lewis Jr // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1992. – Vol. 175. – № 2. – P. 185 – 193.
206. Polunovsky, V. A. Induction of endothelial cell apoptosis by TNF alpha: modulation by inhibitors of protein synthesis / V. A. Polunovsky, C. H. Wendt, D. Ingbar, M. S. Peterson [et al.] // *Exp. Cell. Res.* – 1994. – Vol. 214. – № 2. – P. 584 – 594.
207. Reilkoff, R. A. Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation / R. A. Reilkoff, R. Bucala, E. L. Herzog // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – № 6. – P. 427 – 435.
208. Reinke, J. M. Wound repair and regeneration / J. M. Reinke, H. Sorg // *Eur. Surg. Res.* – 2012. – Vol. 49. – № 1. – P. 35 – 43.
209. Reish, R. G. Scar treatments: preclinical and clinical studies / R. G. Reish, E. Eriksson // *J. Am Coll. Surg.* – 2008. – Vol. 206. – № 4. – P. 719 – 730.
210. Ray, S. The IL-6 trans-Signaling-STAT3 pathway mediates ECM and cellular proliferation in fibroblasts from hypertrophic scar / S. Ray, X. Ju, H. Sun, C. C. Finnerty // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. – № 5. – P. 1212 – 1220.
211. Roques, C. The use of corticosteroids to treat keloids: a review / C. Roques, L. Téot // *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* – 2008. – Vol. 7. – № 3. – P. 137 – 145.
212. Routley, C. E. Effect of estrogen and progesterone on macrophage activation during wound healing / C. E. Routley, G. S. Ashcroft // *Wound Repair Regen.* – 2009. – Vol. 17. – № 1. – P. 42 – 50.
213. Rusciani, L. Use of cryotherapy in the treatment of keloids / L. Rusciani, G. Rossi, R. Bono // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* – 1993. – Vol. 19. – № 6. – P. 529 – 534.
214. Russell, S. J. Endocrine regulation of ageing / S. J. Russell, C. R. Kahn // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2007. – Vol. 8. – № 9. – P. 681– 691.

215. Salamone, G. Promotion of neutrophil apoptosis by TNF-alpha/ G. Salamone, M. Giordano, A. S. Trevani, R. Gamberale [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – № 5. – P. 3476 – 3483.
216. Sapolsky, R. M. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions / R. M. Sapolsky, L. M. Romero, A. U. Munck // *Endocr. Rev.* – 2000. – Vol. 21. – № 1. – P. 55 – 89.
217. Saray, Y. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study / Y. Saray, A. T. Gulec // *Int. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 44. – № 9. – P. 777 – 784.
218. Santucci, M. Keloids and hypertrophic scars of Caucasians show distinctive morphologic and immunophenotypic profiles / M. Santucci, L. Borgognoni, U. M. Reali, G. Gabbiani // *Virchows Archiv.* – 2001. – Vol. 438. – № 5. – P. 457– 463.
219. Sayani, K. Delayed appearance of decorin in healing burn scars / K. Sayani, C. M. Dodd, B. Nedelec, Y. J. Shen [et al.] // *Histopathology.* – 2000. – Vol. 36. – № 3. – P. 262-272.
220. Schmidt, M. Progesterone inhibits glucocorticoid-dependent aromatase induction in human adipose fibroblasts / M. Schmidt, C. Renner, G. Löffler // *J. Endocrinol.*–1998. – Vol. 158. – № 3. – P. 401– 407.
221. Schnoor, M. Production of type VI collagen by human macrophages: a new dimension in macrophage functional heterogeneity / M. Schnoor, P. Cullen, J. Lorkowski, K. Stolle [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – № 8. – P. 5707 – 5719.
222. Shah, M. Neutralising antibody to TGF-beta 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents / M. Shah, D. M. Foreman, M. W. Ferguson // *J. Cell. Sci.* – 1994. – Vol. 107. – №5. – P. 1137 – 1157.
223. Shaker, S. A. Cell talk: aphenomenon observed in the keloid scar by immunohistochemical study / S. A. Shaker, N. N. Ayuob, N. H. Hajrah // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2011. – Vol. 19. – № 2. – P. 153 – 159.

224. Shi, C-K. Therapeutic effect of interleukin-10 in keloid fibroblasts by suppression of TGF- β /Smad pathway / C-K. Shi, Y-P. Zhao, P. Ge, G-B. Huang // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2019. – Vol. 23. – № 20. – P. 9085 – 9092.
225. Shih, B. Genetics of keloid scarring / B. Shih, A. Bayat // *Arch Dermatol Res.* – 2010. – Vol. 302. – № 5. – P. 319 – 339.
226. Shih, B. Molecular dissection of abnormal wound healing processes resulting in keloid disease / B. Shih, E. Garside, D. A. McGrouther, A. Bayat // *Wound Repair Regen.* – 2010. – Vol. 18. – № 2. – P. 139 – 153.
227. Shook, B. CD301b+ Macrophages Are Essential for Effective Skin Wound Healing / B. Shook, E. Xiao, Y. Kumamoto, A. Iwasaki [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2016. – Vol. 136. – № 9. – P. 1885 – 1891.
228. Slemp, A. E. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management / A. E. Slemp, R. E. Kirschner // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2006. – Vol. 18. – № 4. – P. 396 – 402.
229. Smith, J. M. Effects of menstrual cycle status and gender on human neutrophil phenotype / J. M. Smith, Z. Shen // *Am. J. Reprod Immunol.* – 2007. – Vol. 58. – № 2. – P. 111 – 119.
230. Sorrell, J. M. Fibroblast heterogeneity: more than skin deep / J. M. Sorrell, A. I. Caplan // *J. Cell. Sci.* – 2004. – Vol. 117. – № 5. – P. 667– 675.
231. Steer, J. H. Glucocorticoids suppress tumor necrosis factor-alpha expression by human monocytic THP-1 cells by suppressing transactivation through adjacent NF-kappa B and c-Jun-activating transcription factor-2 binding sites in the promoter / J. H. Steer, K. M. Kroeger, L. J. Abraham, D. A. Joyce // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – № 24. – P. 18432 – 18440.
232. Stewart, C. E. Application of mitomycin-C for head and neck keloids / C. E. Stewart, J. Y. Kim // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2006. – Vol. 135. – № 6. – P. 946 – 950.
233. Suarez, E. Identification of biomarkers involved in differential profiling of hypertrophic and keloid scars versus normal skin / E. Suarez, F. Syed, T. Alonso-Rasgado, A. Bayat // *Arch. Dermatol. Res.* – 2015. – Vol. 307. – № 2. – P. 115 – 133.

234. Sund, B. *New Developments in Wound Care* / B. Sund. – P.J.B Publications: London. – 2000. – 255. p.
235. Syed, F. Fibroblasts from the growing margin of keloid scars produce higher levels of collagen I and III compared with intralesional and extralesional sites: clinical implications for lesional site-directed therapy / F. Syed, E. Ahmadi, S. A. Iqbal, S. Singh [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 164. – № 1. – P. 83 – 96.
236. Szulgit, G. Alterations in fibroblast alpha1beta1 integrin collagen expression in keloids and hypertrophic scars / G. Szulgit, R. Rudolph, A. Wandel, M. Tenenhaus [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2002. – Vol. 118. – № 3. – P. 409 – 415.
237. Slominski, A. T. Glucocorticoids Inhibit Wound Healing: Novel Mechanism of Action / A. T. Slominski, M. A. Zmijewski // *J. Invest. Dermatol.* – 2017.–Vol.137.–№5.–P. 1012 – 1014
238. Tecchio, C. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression / C. Tecchio, A. Micheletti, M. A. Cassatella // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 21. № 5. – P. 508.
239. Thorey, I. S. Transgenic mice reveal novel activities of growth hormone in wound repair, angiogenesis, and myofibroblast differentiation / I. S. Thorey, B. Hinz, A. Hoeflich, S. Kaesler [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2004. – Vol. 279. – № 25. – P. 26674 – 26684.
240. Thumiger, S. P. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems / S. P. Thumiger, G. A. Werther, C. J. Wraight // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24. – № 6. – P. 737 – 764
241. Tredget, E. E. Transforming growth factor-beta mRNA and protein in hypertrophic scar tissues and fibroblasts: antagonism by IFN-alpha and IFN-gamma in vitro and in vivo / E. E. Tredget, R. Wang, Q. Shen, P. G. Scott [et al.] // *J. Interf. Cytokine Res.* – 2000. – Vol. 20. – № 2. – P. 143 – 151.
242. Tredget, E. E. Polarized Th2 cytokine production in patients with hypertrophic scar following thermal injury/ E. E. Tredget, L. Yang, M. Delehanty, H. Shankowsky [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2006. – Vol. 26. – № 3. – P. 179 – 189.

243. Vafashoar, F. Progesterone Aggravates Lung Fibrosis in a Mouse Model of Systemic Sclerosis / F. Vafashoar, K. Mousavizadeh, H. Poormoghim, A. Haghighi [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 29. – № 12. – P. 742227
244. Velez Edwards, D. R. Admixture mapping identifies a locus at 15q21.2-22.3 associated with keloid formation in African Americans / D. R. Velez Edwards, K. S. Tsosie, S. M. Williams, T. L. Edwards [et al.] // *Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 133. – № 12. – P. 1513 – 1523.
245. Verhaegen, P. D. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis / P. D. Verhaegen, P. P. van Zuijlen, N. M. Pennings, J. van Marle [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2009. – Vol. 17. – № 5. – P. 649 – 656.
246. Viru, A. Cortisol–essential adaptation hormone in exercise / A. Viru, M. Viru // *Int. J. Sports Med.* – 2004. – Vol. 25. – № 6. – P. 461 – 464.
247. Wang, J. Increased TGF-beta-producing CD₄⁺ T lymphocytes in postburn patients and their potential interaction with dermal fibroblasts in hypertrophic scarring / J. Wang, H. Jiao, T. L. Stewart, H. A. Shankowsky [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2007. – Vol. 15. – № 4. – P. 530 – 539.
248. Wang, J. Wound Healing Research Group Deep dermal fibroblasts contribute to hypertrophic scarring / J. Wang, C. Dodd, H. A. Shankowsky, P. G. Scott [et al.] // *Lab. Invest.* – 2008. – Vol. 88. – № 12. – P. 1278 – 1290.
249. Wang, R., Hypertrophic scar tissues and fibroblasts produce more transforming growth factor-beta1 mRNA and protein than normal skin and cells / R. Wang, A. Ghahary, Q. Shen, P. G. Scott [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2000. – Vol. 8. – № 2. – P. 128 – 137.
250. Wang, Z. Coculture with human fetal epidermal keratinocytes promotes proliferation and migration of human fetal and adult dermal fibroblasts / Z. Wang, X. Liu, D. Zhang, X. Wang [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2015. – Vol. 11. – № 2. – P. 1105 – 1110.

251. Wang, P. Recombinant human endostatin reduces hypertrophic scar formation in rabbit ear model through down-regulation of VEGF and TIMP-1 / P. Wang, L. Z. Jiang, B. Xue // *Afr. Health Sci.* – 2016. – Vol.16. – №2. – P. 542 – 553.
252. Wang, P. H. Wound healing / P. H. Wang, B. S. Huang, H. C. Horng, C. C. Yeh [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2018. – Vol.81. – №2. – P. 94 – 101.
253. Wang, Z. C. The Roles of Inflammation in Keloid and Hypertrophic Scars / Z. C. Wang, W. Y. Zhao, Y. Cao, Y. Q. Liu [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol.11. – P. 603187.
254. Wen, F. Q. Glucocorticoids modulate TGF-beta production / F. Q. Wen, T. Kohyama, C. M. Sköld, Y. K. Zhu [et al.] // *Inflammation.* – 2002. – Vol. 26. – № 6. – P. 279 – 290.
255. Weyrich A. S. Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives / A. S. Weyrich, H. Schwertz, L. W. Kraiss, G. A. Zimmerman // *J. Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 7. – P. 241 – 246.
256. Wipff, P. J. Integrins and the activation of latent transforming growth factor betal-an intimate relationship / P. J. Wipff, B. Hinz // *Eur. J. Cell. Biol.* – 2008. – Vol. 87. – № 8 – 9. – P. 601 – 615.
257. Wong, V. W. Mechanical force prolongs acute inflammation via T-cell-dependent pathways during scar formation / V. W. Wong, J. Paterno, M. Sorkin, J. P. Glotzbach [et al.] // *FASEB J.* – 2011. – Vol. 25. – № 12. – P. 4498 – 4510.
258. Wu, T. H. Molecular Basis for Paradoxical Activities of Polymorphonuclear Neutrophils in Inflammation/Anti-Inflammation, Bactericide/Autoimmunity, Pro-Cancer/Anticancer, and Antiviral Infection/SARS-CoV-II-Induced Immunothrombotic Dysregulation / T. H. Wu, S. C. Hsieh, T. H. Li, C.H. Lu [et al.] // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10. – № 4. – P. 773.
259. Wynn, T. A. Fibrotic disease and the Th₁/Th₂ paradigm / T. A. Wynn // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 4. – № 8. – P. 583 – 594.
260. Xia, W. Complex epithelial-mesenchymal interactions modulate transforming growth factor- β expression in keloid-derived cells / W. Xia, T. T. Phan, I. J. Lim, M. T. Longaker [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2004. – Vol. 12. – № 5. – P. 546–556.

261. Xie, J. L. Expression of Smad protein by normal skin fibroblasts and hypertrophic scar fibroblasts in response to transforming growth factor beta 1 / J. L. Xie, S. H. Qi, S. Pan, Y. B. Xu [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2008. – № 34. – P. 1216 – 1224.
262. Yang, L. Activation of latent transforming growth factor-beta1 is induced by mannose 6-phosphate / insulin-like growth factor-II receptor / L. Yang, E. E. Tredget, A. Ghahary // *Wound Repair Regen.* – 2000. – Vol. 8. – № 6. – P. 538 – 546.
263. Yoshimoto, H. Overexpression of insulin-like growth factor-1 (IGF-I) receptor and the invasiveness of cultured keloid fibroblasts / H. Yoshimoto, H. Ishihara, A. Ohtsuru, K. Akino [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1999. – № 154. – P. 883–889.
264. Zhang, G. Decorin regulates assembly of collagen fibrils and acquisition of biomechanical properties during tendon development / G. Zhang, Y. Ezura, I. Chervoneva, P. S. Robinson [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 2006. – № 98. – P. 1436 – 1449.
265. Zhu, G.Y. Abnormal nuclear factor (NF)-kappaB signal pathway and aspirin inhibits tumor necrosis factor α -induced NF-kappaB activation in keloid fibroblasts / G.Y. Zhu, J. L. Cai, J. Zhang, Y. R. Zhao [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2007. – № 33. – P. 697–708.
266. Zhu, Z. The molecular mechanism of hypertrophic scar / Z. Zhu, J. Ding, H. A. Shankowsky, E. E. Tredget // *J. Cell. Commun. Signal.* – 2013. – Vol.7. – №4 – P. 239–252.