

ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ РУБЦОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ОСНОВЫ ДЕЙСТВИЙ ПО ЕГО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ И ПОДАВЛЕНИЮ

В обзорной статье обобщены сведения о механизмах развития, прогнозировании, профилактике и лечении гипертрофических рубцов после оперативных вмешательств. Показано, что избыточное формирование рубцовой ткани является патологическим процессом и может оказывать вредное воздействие на жизнедеятельность и функционирование соответствующих органов и систем. Автор указывает, что у разных людей существует разная склонность к формированию патологической рубцовой ткани после оперативного вмешательства, которую можно косвенно оценить и предвидеть вероятность формирования патологического рубца.

Профилактическими мерами в отношении формирования патологической рубцовой ткани могут служить: нормализация фибринолитической активности крови, приближение к норме белковосинтетической функции печени, соотношения концентраций электролитов, в частности соотношения кальций/магний, по возможности, агрегационных свойств тромбоцитов, подавление чрезмерной воспалительной реакции, воздержание от повторных вмешательств в срок 2 года после первого, исключение избыточного механического воздействия на область хирургического вмешательства в период и после заживления операционной раны, нормализация содержания в организме антиоксидантов, особенно, витамина Е, восполнение недостатка протеолитических и муколитических ферментов за счет экзогенного введения соответствующих препаратов.

Ключевые слова: гипертрофический рубец, келоид, патогенез, оперативное вмешательство, прогнозирование, профилактика, лечение.

Вопросам спайко- и рубцеобразования учеными всего мира уделялось внимание с начала 20 века. Изучались этиология и патогенез, методы профилактики и борьбы с рубцами и спайками, даны определения и разработаны диагностика и лечение. Однако, единого определения, как и классификации рубцово-спаечного процесса в мире нет. Каждая хирургическая отрасль медицины (торакальная хирургия, абдоминальная, хирургия малого таза, ЛОР хирургия и т.д.)

по своему понимает и дает свое определение рубцово-спаечному процессу, предлагает свою классификацию, абсолютно не подходящую другим категориям врачей.

Количество публикаций в периодической литературе и особенно монографий очень скудное, литературных источников по поводу рубцово-спаечных процессов в полости позвоночника очень мало.

Рубцово-спаечный процесс в полости позвоночного канала проходит не так как в грудной клетке или в брюшной полости. Развитие и протекание воспаления в полости позвоночного канала и в ближайших окружающих тканях, без жировой клетчатки и в условиях дегенеративных изменений в позвоночнике, и околопозвоночных мышцах и суставно-связочном аппарате существенно отличается от рубцово-спаечных процессов и в, и около паренхиматозных органов.

Заживление ран – естественный процесс, который характеризуется соединением раневых концов с формированием соединительной ткани в полости раны. Обычно, вначале это грануляционная ткань, которая впоследствии замещается фиброзной с прошивкой коллагеновыми и эластиновыми волокнами [54]. При нормальном протекании процесса заживления значительная часть первично образованных коллагеновых волокон подвергается резорбции и в итоге формируется рубец умеренной плотности, который, как правило, не мешает органу выполнять свою обычную функцию [40]. При патологических состояниях наблюдаются нарушения указанного процесса, которые выражаются в замедлении регенерации, или образовании патологически гипертрофированного рубца [8].

Частота образования гипертрофических рубцов после первого оперативного вмешательства варьирует от 10,4% до 67%, а при повторных операциях достигает уже 93% [4].

Спайки увеличивают частоту ранних послеоперационных осложнений до 50% [7]. В США на лечение всех заболеваний, связанных с патологическими рубцами тратится \$ 1 млрд в год [78].

Инициация процесса образования рубцовой ткани происходит сразу после осуществления доступа, причиной чего могут быть: механическое или термальное повреждение, инфекция, реакция на инородные тела, химическое воздействие, ишемия, радиационное облучение [64].

Часто наблюдается нарушение функции элементов опорно-двигательной системы [55].

Повторяющаяся высокая механическая нагрузка является провоцирующим фактором возникновения рубцов [59].

Длительно существующие патологические рубцы нередко вследствие постоянной травматизации изъязвляются, приводя к новому, более грубому рубцеванию, стягивают соседние участки мягких тканей, и сформированный патологический очаг в дальнейшем склонен к малигнизации [21].

Повреждение мышц, связок, фасций, надкостницы инициирует высвобождение стромальными тучными клетками гистамина и кининов, которые увеличивают проницаемость сосудов (рис. 1). Образующийся экссудат, богатый фибрином откладывается между поврежденными серозными поверхностями. Первичные фибриновые спайки имеют вид пленок, нестабильны и в норме деградируют под действием протеаз фибринолитической системы в течение 72 часов. Процесс заживления характеризуется комбинацией фиброза и регенерации. Если фибринолитическая активность нарушена и не происходит быстрого удаления фибрина из раны путём абсорбции либо фибринолиза, то в него мигрируют фибробласты и другие клетки, накапливается коллаген, прорастают кровеносные сосуды и к концу первой недели формируются прочный гипертрофический рубец [60].

В процессе нормального заживления раны (в том числе, операционной) фибрин деградирует под воздействием активной фибринолитической протеазы – плазмина. Плазмин образуется из своего неактивного предшественника – плазминогена, который активируется двумя активаторами плазминогена (РАs): тканевым активатором плазминогена (tРА) и урокиназным активатором плазминогена (uРА).

Снижение фибринолитической активности может происходить, главным образом, за счет снижения уровня плазминогена под действием α_1 -антиплазмина. Другим механизмом может быть снижение уровня РАs под действием специфических ингибиторов РА (РАIs). Несмотря на то, что tРА и uРА оба активируют плазминоген, им присуща различная белковая структура с отличной тканеспецифической экспрессией и биологи-



Рис. 1. Патогенез образования рубцовой ткани [69].

ческой активностью. tРА в основном обеспечивает удаление фибрина из сосудистого русла за счет его высокой аффинности к последнему. Действие uРА связано с перичеселлюлярным фибринолизом путем деградации компонентов матрицы фибрина и активации экстраваскулярных протеаз и факторов роста. В последних исследованиях установлено, что длительные оперативные вмешательства, даже эндоскопические, способствуют снижению уровня tРА [37].

Развитие инфекционных процессов и местные воспалительные процессы значительно снижают фибринолитическую активность жидкости и тканей, что приводит к усиленному формированию рубца [72].

Ткани нормального рубца и патологически измененного (гипертрофированного рубца радикально отличаются друг от друга по биомеханическим и биохимическим параметрам [55].

Отдельно следует осветить вопрос ангиогенеза в области формирования рубца. Так, при образовании излишней рубцовой ткани наблюдается избыточное кровоснабжение и формирование большего, чем в норме, количества сосудов. По видимому, это является следствием недостаточного кровоснабжения этих тканей и сниженного напряжения в них кислорода. При этом, если на протяжении нормального процесса заживления раны имеет место постепенное повышение напряжения кислорода, в келоидном рубце данные изменения менее выражены и дефицит кислорода остается постоянным [1].

У пациентов с формированием патологических рубцов происходит нарушение дифференцировки фибробластов, которая происходит медленнее, чем в норме, что влечет за собой повышенное образование коллагена. В норме происходит предотвращение формирования избыточного количества и плотности рубцовой ткани путем апоптоза фибробластов (и активации фиброкластов). При патологическом рубцеобразовании этот процесс бывает нарушен [38]. Также в процессе формирования келоидного рубца часто бывает нарушение функционирования тканевого фактора p-53, который опосредованно регулирует апоптоз фибробластов, что приводит к их чрезмерному размножению [62].

Для фибробластов характерным является митохондриальный путь апоптоза, который зависит от белков семейства Bcl-2, локализующихся на мембранах митохондрий, ядра и эндоплазматического ретикулума и проявляющих антиапоптотическую активность. Активность белков семейства Bcl-2 находится под воздействием многих клеточных факторов, в частности, p-53, который на транскрипционном уровне активирует ген Bax и подавляет ген Bcl-2 [27]. Транслокация белков Bax в митохондриях фибробластов может быть признано ведущим событием в аденозиновом апоптозе клеток. В частности, данные события наблюдаются при применении преднизолона [36].

Белки Bcl-2—в мембранах митохондрий, закрывают каналы, через которые высвобождается цитохром С. Белок Bax, при нормальных условиях присутствующий в цитоплазме, при получении команды к началу апоптоза перемещается в митохондриальные мембраны. Там, во взаимодействии с интегральным белком мембраны он стимулирует открытие каналов, через которые секретируется цитохром С [62].

Развитие митохондриального пути апоптоза приводит к нарушению проницаемости митохондриальной мембраны из-за образования в ней гигантских пор, сопровождаемого резким снижением трансмембранного потенциала митохондрий, кратковременным набуханием митохондриального матрикса и выходом в цитоплазму клеток ряда апоптогенных факторов, инициирующих следующую волну апоптотических изменений: цитохрома С, прокаспаз-2, -3, -9, белка Araf-1 [56].

К факторам, которые стимулируют образование гигантских пор, относятся: снижение клеточных запасов восстановленного глутатиона, АТФ и АДФ, НАДФ-Н, образование активных форм кислорода, повышение концентрации ионов Ca²⁺ в цитоплазме, реагенты, которые разъедают окислительную фосфорилацию и др. [5].

Другим путем реализации апоптоза фибробластов является Fas-зависимый. Он начинается с контакта Fas-лигандов, в роли которых выступают цитокины, в частности, ФНО- α со специфическими рецепторами на поверхности клеточной мембраны из так называемого «дома на смерти». В нем локализуются как рецепторы, стимулирующие процессы клеточной гибели (Fas и др.), так и рецепторы, обеспечивающие активацию метаболизма (ФНО- β_2 и др.) [28].

Активация апоптоза ингибируется в присутствии антиоксидантов, в частности N-ацетилцистеина, глутатиона и ингибиторами протеаз, которые снижают готовность ко взаимодействию Fas-рецептора и Fas-лиганда [56].

В последние годы в литературе все более широко обсуждаются вопросы формирования рубцов у пациентов с нарушениями функции тромбоцитов. Кроме того, при некоторых состояниях, в частности, ожоговой болезни, наблюдается вторичное нарушение состояния тромбоцитов [18].

Единство происхождения форменных элементов крови и клеток соединительной ткани определяет системность их врожденной или наследственной патологии. Биохимические исследования развивающейся соединительной ткани, как функциональной системы регуляции процессов регенерации показали существование тесных взаимосвязей между тромбоцитами с одной стороны и фибробластами, макрофагами, клетками покровного эпителия с другой [29].

В этой связи следует указать, что функциональная полноценность фибробластов контролируется, так называемым фиброгенетическим фактором, производимым тромбоцитами при их агрегации. Механизм этого лежит в изменении процессов осаждения тромбоцитов с их адгезией на поверхностях, покрытых коллагеном [16].

При проведении оперативных вмешательств у детей с келоидными деформациями, врожденными деформациями грудной клетки обнаружены, как клинические, так и лабораторные признаки нарушения функционирования тромбоцитов, причем достоверное снижение агрегационной способности кровяных пластинок нередко сочеталось с их высокой адгезивной способностью и нарушением функции кальциевых каналов тромбоцитов [13].

В работе А. А. Осипова (2004) введена дефиниция «келоидная конституция», которая в большей степени зависит от наследуемых особенностей метаболизма соединительной ткани. Так, наличие клинических проявлений дезагрегационной тромбоцитопатии (частые носовые кровотечения, десневые кровотечения, анамнезная

гематурия) является фактором предрасположенности к грубому рубцеванию. У 82% детей с синдромом дисплазии соединительной ткани возможно прогнозировать с высокой степенью формирование патологических рубцов при проведении плановых оперативных вмешательств. Автором определены факторы риска формирования келоидных контрактур в зависимости от степени нарушения функционирования медленных кальциевых каналов тромбоцитов [18].

У большинства больных со склонностью к нарушениям агрегации тромбоцитов зафиксировано нарушение белково-синтезирующей функции печени [17].

Изменения агрегационной функции тромбоцитов могут быть следствием гипо и гипертиреоза [22].

Помимо тромбоцитарного звена гемостаза, риск формирования патологической рубцовой ткани повышается при наследственных патологиях гемостаза, в частности, при врожденном дефиците фактора свертывания XIII [35].

У пациентов с формированием келоидных рубцов отмечено активация метаболизма коллагена и повышение экскреции гидроксипролина [23].

В рубцовой ткани наблюдается изменение соотношения между разными типами коллагена, в частности, коллагена I и III типов [30].

У фибробластов из нормальной соединительной ткани и келоидного рубца наблюдается разная степень экспрессии рецепторов TGF- β_1 и 2 [42]. В ткани келоидных рубцов отмечена экспрессия TGF- β_1 , 2 и 3 [48]. В то же время, известно, что TGF- β приводит к активации пролиферативных потенциалов фибробластов в соединительной ткани [45]. Повышение образования факторов роста в фибробластах келоидной рубцовой ткани происходит, в частности, вследствие гипоксии [33].

Фактически при образовании рубцовой ткани наблюдается процесс альтернативного воспаления, который сопровождается чрезмерной активацией рецептора интегрин $\alpha 1\beta 1$ [26].

При этом у пациента формируется, так называемый, воспалительный статус, который сопровождается манифестированием маркеров воспаления, в том числе и повышением количественного содержания иммуноглобулинов [49].

Отмечено уменьшение активности протеолитических ферментов вообще и желатиназы, в частности, в сыворотке крови у пациентов с избыточным образованием рубцовой ткани [50].

В сравнительных исследованиях эндоскопических хирургических вмешательств и операций с открытым доступом показали отсутствие статистических достоверных различий в частоте

развития спаечного процесса между указанными группами пациентов [69].

Отдельным фактором риска развития спаечного процесса при хирургических операциях является возраст менее 40 лет [43].

Хирургическое лечение острых инфекционных и воспалительных процессов чаще приводит к формированию рубцов и спаек, нежели аналогичные и даже более тяжёлые оперативные вмешательства при хронических процессах [34].

Однако, несмотря на значительное количество предложенных способов профилактики и лечения образования рубцов, в литературе нет единого подхода к решению данной проблемы, что является результатом её сложности и многоплановости.

Существует как минимум два основных пути профилактики избыточного формирования рубцов. Первый – минимизация хирургической травмы. Снижение риска образования гипертрофических рубцов можно достичь благодаря безопасной хирургической технике, основанной на принципах микрохирургии:

- бережное отношение к тканям;
- тщательный гемостаз;
- удаление всех некротически измененных тканей;
- минимизация ишемии и мобилизации органов / тканей;
- применение современного неиммуногенного шовного материала;
- предупреждение попадания инфекции и инородных тел в рану.

Риск формирования рубцов зависит от длины разреза. Минимально инвазивная эндоскопическая хирургия (лапароскопия, однодоступные операции) характеризуется снижением травматичности, предотвращением загрязнения инородными телами, такими как тальк и пыль хлопковых салфеток, обеспечивает аккуратность манипуляций, что уменьшает вероятность образования спаек. Другим фактором избыточного рубцевания является послеоперационная инфекция. В проведенных экспериментальных исследованиях доказано, что риск формирования рубцов возрастает при увеличении продолжительности операции [37].

Другим путём может быть снижение интенсивности воспалительной реакции, ингибирование каскада реакций коагуляции, стимулирование фибринолиза. Возможно уменьшение реактивной воспалительной реакции путем использования барьерных материалов, разделяющих поврежденные ткани [24].

Многие используемые ранее вспомогательные хирургические методики не показали сво-

ей эффективности, поскольку были основаны в больше на механистических подходах к патогенезу спаечного процесса. Доказано, что инстилляции растворов антибиотиков для борьбы с инфекцией не препятствует образованию рубцов, а наоборот, некоторые из них стимулируют процесс формирования рубцовой ткани [44].

Противоречивыми можно считать данные об эффективности применения противовоспалительных препаратов (стероидных и нестероидных) для предотвращения формирования рубцов. Классическим медикаментозным методом лечения избыточного формирования рубцов является применение противовоспалительных препаратов [32]. Так, ацетилсалициловая кислота в виде лизина ацетилсалицилата вызывает торможение пролиферации клеток и снижение экспрессии генов раневых фибробластов, отвечающих за производство белков экстрацеллюлярного матрикса (коллагена и эластина) [65].

Применяют стероидные гормоны, которые обладают способностью подавлять рост избыточной рубцовой ткани, в частности, за счет стимулирования апоптоза фибробластов. Некоторые авторы рекомендуют интраоперационное введение кортикостероидных гормонов, особенно, при проведении разрезов на косметически важных местах [52].

Совместно с противовоспалительными препаратами рекомендовано использовать цитопротекторы, которые усиливают их действие. В этом отношении внимание привлек аквакомплекс глицеросольвата титана (тизол) [6].

В то же время, работы последних лет, в основании которых лежат результаты многоцентровых исследований не показывают эффективность системного и топического применения противовоспалительных препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, прометаина) [58].

Новым словом в профилактике формирования рубца является применение тканевого активатора пламиногена (tPA) – протеазы, индуцирующей переход неактивного профермента пламиногена в активный пламин, проявляющий фибринолитическую активность. Эффективность препарата связана с фибринолизом избыточных отложений фибрина. Результаты проведенных исследований в абдоминальной хирургии демонстрируют значительное снижение частоты формирования спаек, однако, до сих пор нет утвержденных протоколов применения tPA [71].

В последние годы предложено применять барьерные методы предотвращения образования гипертрофических рубцов. Твердые материалы, гели и жидкие вещества, препятствующие со-

прикосновению органов друг с другом позволяют снизить риск образования рубцов

Биодеградируемая мембрана из натрий гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы (Seprafilm, Genzyme) – прозрачная и абсорбируемая пленка, которая на протяжении 7 суток разделяет поверхности близлежащих органов и тканей [Ansaloni L., Fausto C., Federico C. et al., 2009, Burnett S. H., Beus B. J., Avdiushko R., 2006, Cohen Z., Senagore A. J., Dayton M. T., Koruda M. J. et al., 2005, Costa R. G., Lontra M. B., Scalco P. et al., 2009, Degenhardt P., Pelzer M., Fischer B. et al., 2009].

Ведутся испытания эффективности окисленно-восстановленной целлюлозы (Interceed, Ethicon), которая представляет собой рассасывающуюся мембрану, которая расщепляется до моносахаридов через 2 недели после аппликации. Для имплантации не требуется фиксация шовным материалом. В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях показано, что использование данного средства после лапароскопических и открытых операций привело к снижению частоты и объема новых и рецидивных спаек на 50–60% [72].

К той же группе профилактических противорубцовых средств относится политетрафторэтилен (Preclude and Gore-Tex Surgical Membrane, W.L. Gore Corp.) – нерастворимая мембрана, изготовленная из тонких листов (0,1 мм) растянутого политетрафторэтилена со средним диаметром пор менее 2 мкм. В отличие от вышеуказанных материалов, данную мембрану необходимо фиксировать к тканям с помощью швов или степлером. Результаты исследований показывают, что политетрафторэтилен является более эффективным, чем окисленно-восстановленная целлюлоза, однако его недостатки (необходимость наложения фиксирующих швов и удаления в отдаленном периоде) сдерживают его широкое применение [77].

Раствор гиалуроновой кислоты (Sepracoat, Genzyme) – компонент внеклеточного матрикса, который после имплантации растворяется в течение 5 суток. В исследованиях по эффективности Sepracoat получены данные, подтверждающие его высокую эффективность. В настоящее время наиболее широко гиалуроновая кислота применяется в оперативной гинекологии [68].

Широко используемым методом лечения уже сформировавшихся рубцов является воздействие на них экзогенных протеолитических ферментов группы коллагеназ, которые способствуют разрушению части избыточного коллагена [20].

Одним из наиболее эффективных препаратов протеолитических ферментов для лечения

гипертрофических рубцов является ферменкол – комбинированный препарат, состоящий из коллагенолитических и муколитических ферментов. Применение данного препарата дает преимущество перед другими препаратами, поскольку рубцовая ткань разрушается более комплексно [11].

В процессе лечения наблюдается уменьшение интенсивности биосинтеза и накопления в рубцовой ткани коллагена и ГАГ [31].

Предложено применять препараты из группы блокаторов кальциевых каналов, в частности, верапамил, в т.ч. местно, для снижения интенсивности формирования кожных рубцов [Ковалевский А. А., 2005].

Предпринимались довольно успешные попытки препятствовать развитию келоидного рубца с помощью антиаллергических препаратов. Вероятно, они подавляют развитие воспалительного статуса, в частности, выброс медиаторов воспаления [54].

Рекомендовано применение озонотерапии для стимулирования обратного развития келоидных рубцов [14].

Применение витамина Е, в частности, местное, способно ингибировать образование рубцовой ткани в ране. По мнению авторов, это происходит за счет нормализации избыточно экспрессированных рецепторов к $\alpha 2$ - и $\beta 1$ -интегринам [47].

Вероятно, в данном случае также имеет место влияние витамина Е на процессы образования рубца как антиоксиданта и нейтрализация им свободных радикалов с подавлением воспаления [9].

Ингибирование избыточного клеточного деления лежит в основе механизма лучевого воздействия на формирующийся рубец [53]. Для тех же целей успешно использовалось ультрафиолетовое облучение крови [10].

Предпринимаются попытки применения более избирательных и высокотехнологичных воздействий на процессы формирования раневого рубца. Так, в работе предложено ингибировать образование послеоперационного рубца применением TGF- α [51]. В другом исследовании зафиксирована способность TGF- $\beta 1$ подавлять пролиферацию фибробластов в келоидном рубце [73].

Для оптимизации рубцового процесса и повышения эффективности комплексного лечения рекомендуют медикаментозную терапию, направленную на нормализацию агрегационных свойств тромбоцитов (дицинон по 15 мг/кг в сутки – до 2 месяцев). Коррекция агрегационных

свойств тромбоцитов является эффективным методом лечения больных с формирующимися и сформированными келоидными контрактурами, которая способствует в 90% случаев раннему созреванию тканей послеожоговых рубцов и их рассасыванию, а также их обратному развитию [18]. Помимо дицинона, автор, как и другие коллективы, рекомендуют заполнять рану перед наложением косметического шва аутофибронектином. Данная методика позволяет стимулировать биосинтез нуклеиновых кислот в грануляционной ране и переключить развитие соединительной ткани в зоне заживления на физиологический путь развития [3].

Для предотвращения образования рубцов и спаек Е. Д. Хворостов, М. С. Томин и Ю. Б. Захарченко (2012) рекомендуют проводить комплекс мероприятий по нормализации фибринолитической системы [25].

В сравнительном исследовании на крысах N. Wasserberg и соавторы (2007) показали эффективность иммуносупрессии для снижения частоты и тяжести формирования послеоперационных рубцов [75].

Для снижения интенсивности формирования рубцов на фасциальных поверхностях успешно предложено использовать биодеградирующую мембрану на основе гиалуроната натрия [74].

ВЫВОДЫ

1. Избыточное формирование рубцовой ткани является патологическим процессом и может оказывать вредное воздействие на жизнедеятельность и функционирование соответствующих органов и систем.
2. У разных людей существует разная склонность к формированию патологической рубцовой ткани после оперативного вмешательства, которую можно косвенно оценить и предвидеть вероятность формирования патологического рубца.
3. Вероятность формирования патологического рубца увеличивают: воспалительный статус, нарушения агрегационных свойств тромбоцитов, патологические состояния печени с нарушением биосинтеза белков, наследственные дисплазии соединительной ткани, нарушения фибринолиза, нарушение функционирования кальциевых каналов и баланса электролитов крови, в частности, соотношения кальций/магний, возраст до 40 лет, повторные оперативные вмешательства в период 2 лет после первого, длительные и обширные операции, избыточное механическое воздействие на область хирургического

вмешательства в период и после заживления операционной раны, недостаток антиоксидантов, в частности витамина Е, нарушение образования и выделения эндогенных протеаз и муколитических ферментов.

4. Профилактическими мерами в отношении формирования патологической рубцовой ткани могут служить: нормализация фибринолитической активности крови, приближение к норме белковосинтетической функции печени, соотношения концентраций электролитов, в частности соотношения кальция/магний, по возможности, агрегационных свойств тромбоцитов, подавление чрезмерной воспалительной реакции, воздержание от повторных вмешательств в срок 2 года после первого, сокращение длительности и объемов операций, исключение избыточного механического воздействия на область хирургического вмешательства в период и после заживления операционной раны, нормализация содержания в организме антиоксидантов, особенно, витамина Е, восполнение недостатка протеолитических и муколитических ферментов за счет экзогенного введения соответствующих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абушкин И. А. Напряжение кислорода в тканях раны в процессе ее заживления / И. А. Абушкин, В. Г. Абушкина, В. А. Приватов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2002. – Т. 161, №1. – С. 51 – 55.
2. Бондарев С. В. Применение препаратов коллагеназы для лечения ран и рубцов кожи / С. В. Бондарев. – Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Специальность 14.00.27 – Хирургия. – Санкт–Петербург, 2008. – 125 с
3. Васильев С. А. Эффективность аутофибронекина, полученного методом гепаринкриопреципитации у пациентов с трофическими язвенными поражениями кожи / С. А. Васильев, Г. Ю. Белинин, Е. Е. Ефремов // Тер. Архив. – 1998. – №2. – С. 67 – 69.
4. Верхулецкий И. Е. Аспекты морфологии и классификации спаечного процесса органов брюшной полости / И. Е. Верхулецкий, Е. И. Верхулецкий // Український Журнал Хірургії. – 2009. – № 3. – С. 30 – 33.
5. Волкова Т. О. Молекулярные механизмы апоптоза лейкозной клетки / Т. О. Волкова, Н. Н. Немова. – Москва: Наука, 2006. – 205 с.
6. Гребнев Д. Ю. Влияние цитопротективной терапии тизолом на процессы регенерации миелоидной ткани и эпителия тощей кишки при воздействии ионизирующего излучения / Д. Ю. Гребнев. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Специальность. – 14.00.16. – Екатеринбург, 2006. – 105 с.
7. Дарагмех М. М. Характеристика системного и

локального иммунитета при воспалительном поражении брюшины, как развития спаечной болезни / М. М. Дарагмех // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Том 11, № 1. – С. 16 – 19.

8. Иванова Е. Келоидные и гипертрофические рубцы: вопросы патогенеза / Е. Иванова // Косметика и медицина. – 2007. – № 2. – С. 4 – 11.
9. Иванова И. П. Влияние антиоксидантов на структурно-функциональное состояние эритроцитов крови собак при окислительном стрессе: автореф. дис. канд. биол. наук / И. П. Иванова. – Н. Новгород, 2000. – 34 с.
10. Карандашов В. П. Ультрафиолетовое облучение крови / В. П. Карандашов, Е. Б. Петухов. М.: Медицина, 1997. – 224 с.
11. Карпова Т. Н. Оценка эффективности применения средства «Ферменкол» в целях профилактики и коррекции рубцов / Т. Н. Карпова, В. О. Матыцин // Современная курортология: проблемы, решения, перспективы/ Мат. Межд. науч. конгр. – СПб. – 2008. – С. 51 – 52.
12. Короткова Н. Л. Роль озонотерапии в комплексном лечении больных с ожогами лица и кистей / Н. Л. Короткова, А. А. Стручков, С. Н. Чернышов / Тез. докл. 5 Всерос. Науч.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород, 2003. – С. 221 – 222.
13. Котовщикова Е. Ф. Диагностика и коррекция нарушений агрегационной функции тромбоцитов у больных с тромбоцитопатиями различного генеза с синдромом мезенхимальной дисплазии / Е. Ф. Котовщикова. – Автореферат дис. канд. мед. наук. – Барнаул, 1998. – 23 с.
14. Кузмина Е. И. Контроль эффективности и безопасности озонотерапии / Е. И. Кузмина, О. В. Костина, А. А. Стручков / Тез. докл. 5 Всерос. Науч.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород, 2003. – С. 108 – 109.
15. Матвеев Н. Л. Внутривенные спайки – недооцениваемая проблема (обзор литературы) / Н. Л. Матвеев, Д. Ю. Арутюнян // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – № 5. – С. 60 – 69.
16. Миссельвитц Ф. Г. Адгезия и агрегация тромбоцитов на поверхностях, покрытых коллагеном человека 1, 3, 4, 5 типов / Ф. Г. Миссельвитц, В. Л. Лейтин, С. П. Домогатский // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 1984. – Т. 98, № 9. – С. 359 – 364.
17. Нарушение агрегационной функции тромбоцитов у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / Митерев С. А., Альперин П. М., Кубанцева И. В. [и др.] // Клиническая медицина. – 1985. – Т. 63, № 5. – С. 11 – 120.
18. Осипов А. А. Прогноз, профилактика и лечение келоидных рубцов и деформаций у детей / А. А. Осипов. – Автореф. дис. ... д-р мед. наук. – Специальность «Хирургия» – 14.00.27. – Барнаул, 2004. – 32 с.]
19. Павлович В. А. Лечение и профилактика келоидных и гипертрофических рубцов в области лица и шеи / В. А. Павлович. – Автореф. дис. ... дис. канд. мед. наук. – Москва 2010. – Специальность Хирургия. – 14.01.17. – 109 с.

20. Парамонов Б. А. Применение ферментов при лечении больных с гипертрофическими рубцами / Б. А. Парамонов, И. И. Турковский, С. В. Бондарев // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2007. – Т. 166, № 4. – С. 84 – 85.
21. Самцов А. В. Классификация, сравнительная клиническая характеристика и тактика лечения келоидных и гипертрофических рубцов кожи / А. В. Самцов, О. С. Озерская // Вестник дерматол., венерологии. – 2002. – № 3. – С. 70 – 72.
22. Соипов Т. Д. Липидный состав и агрегационная способность тромбоцитов при гипер- и гипотиреозе / Т. Д. Соипов, Д. А. Арипов // Проблемы эндокринологии. – 1989. – Т. 35, № 5. – С. 47 – 50.
23. Сравнительная характеристика экскреции оксипролина с мочой у детей с послеожоговыми гипертрофическими и келоидными рубцами / Козлов Е. А., Багдатлишвили Г. И., Прозоровская Н. Н. [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 3. – С. 17 – 19.
24. Хворостов Е. Д. Этиология, патогенез и профилактика образования внутрибрюшных спаек. Методические рекомендации / Е. Д. Хворостов, М. С. Томин, Ю. Б. Захарченко. - Харьков, 2012. – 31 с.
25. Хворостов Е. Д. Этиология, патогенез и профилактика образования внутрибрюшных спаек. Методические рекомендации / Е. Д. Хворостов, М. С. Томин, Ю. Б. Захарченко. – Харьков, 2012. – 31 с.
26. Alterations in fibroblasts alpha 1 beta 1 integrin collagen receptor expression in keloids and hypertrophic scars / Szuldit G, Rudolph R., Wandel A. [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2002. – Vol. 18, № 3. – P. 409 – 415.
27. Anti-apoptotic Molecule Bcl-2 Regulates the Differentiation, Activation, and Survival of Both Osteoblasts and Osteoclasts / Nagase Y., Iwasawa M., Akiyama T. [et al.] // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284. – P. 36659 – 36669.
28. Apoptosis, Cytotoxicity and Cell Proliferation / Eds by H. J. Rods. – Mannheim: Roche Diagnostics GmbH, 2008. – 180 p.
29. Artificial scin equivalent differentiation depends on fibroblast donor site: use of eyelid fibroblasts / Konstantinova N. V., Lemark N. A., Duond D. M. [et al.] // Plast. Rec. Surg. – 1998. – Vol. 101, № 2. – P. 385 – 391.
30. Bao W., Xu S., Guan B. Study on in situ expression of type I and III procollagen mRNAs in different parts of keloid and normal scin / W. Bao, S. Xu, B. Guan // Chung Hua Cheng Hsing Shao Shang Waiko Chin. – 1999. – Vol. 14, № 6. – P. 407 – 409.
31. Barret A. The enzymatic degradation of collagen matrix / A. Barret / In: Dynamic of connective tissue macromolecules. – Amsterdam, 1985. – P. 189 – 225.
32. Berman B. The treatment of hypertrophic scars and keloids / B. Berman, F. Flores // Eur. J. Dermatol. – 1998. – Vol. 8, № 8. – P. 591 – 595.
33. Blocking transforming growth-beta receptor signaling down-regulates transforming growth factor beta 1 autoproductin keloid fibroblasts / Liu W., Cai Z., Wang D. [et al.] // Chin. J. Traumatol. – 2002. – Vol. 5, № 2. – P. 77 – 81.
34. Bowel obstruction following appendectomy: What is the true incidence? / Leung T. T., Dixon E., Gill M. [et al.] // Ann. Surg. – 2009. – Vol. 250, № 1. – P. 51 – 55.
35. Clinical and laboratory features of congenital factor XIII deficiency / Al-Sharif F. Z., Aljrf M. D., Al-Momen A.M. [et al.] // Saudi Med. J. – 2002. – P. 552 – 554.
36. Conformational change and mitochondrial translocation of Bax accompany proteasome inhibitor-induced apoptosis of chronic lymphatic leukemic cells / Dewson G., Snowden R. T., Almond J. B. [et al.] // Oncogene. – 2003. – Vol. 22, № 17. – P. 2643 – 2654.
37. Decreased peritoneal tissue plasminogen activator during prolonged laparoscopic surgery / W. J. Brokelman, L. Holmdahl, I. M. Janssen [et al.] // J. Surg. Res. – 2009. – Vol. 151 (Suppl. 1). – P. 89 – 93.
38. Detection of apoptosis in keloids and a comparative study on apoptosis between keloids, hypertrophic scars, normal healed flat scars, and dermatofibroma / Akasaka Y., Fujtu K., Ishikawa Y. [et al.] // Wound Repair Regen. – 2001 № 6. – P. 501 – 506.
39. Development of Peritoneal Adhesions in Macrophage Depleted Mice / S. H. Burnett, B. J. Beus, R. Avdiushko // J. Surg. Res. – 2006. – Vol. 131. – P. 296 – 301.
40. DeWild R.L. Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position / R. L. DeWild, G. Trew // Gynecol. Surg. – 2007. – Vol. 4. – P. 161 – 167.
41. Differences in collagen production between normal and keloid-derived fibroblasts in serum-media co-culture with keloid-derived keratinocytes / Phan T. T., Lim I. J., Bay B. N. [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2002. – Vol. 29, № 1. – P. 26 – 34.
42. Differential expression of transforming growth factor-beta receptors I and II and activation of Smed 3 in keloid fibroblasts / Chin G. S., Lin W., Peled Z. [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2001. – Vol. 108, № 2. – P. 423 – 429.
43. Duron J. J. Adhesive postoperative small bowel obstruction: Incidence and risk factors of recurrence after surgical treatment: A multicenter prospective study / J. J. Duron, N. J. Silva, S. T. du Montcel // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 244, № 5. – P. 750 – 757.
44. Effect of ascitic media formed by glycerin on the prevention of peritoneal adhesions / F. Aksoy, C. Vatansev, A. Tekin [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2009. – Vol. 43 (Suppl 1). – P. 29 – 33.
45. Effect of TGF-beta 2 on proliferative scar fibroblast cell kinetics / Polo M., Smith P. D., Kim Y. J. [et al.] // Ann. Plast. Surg. – 1999. – Vol. 43, № 2. – P. 185 – 190.
46. Efficacy and safety of Seprafilm for preventing postoperative abdominal adhesion: systematic review and meta-analysis / Q. Zeng, Z. Yu, J. You, Q. Zhang // World J. Surg. – 2007 – Vol. 31 (Suppl. 11). – P. 2125 – 2131.
47. Ehrlich H. P. The expression of alfa 2 betal integrin and alfa smooth muscle action in fibroblasts grown on collagen / H. P. Ehrlich, O. Cremona, G. Gabbiani //

- Cell Biochem. Funct. – 1998. – Vol. 16, № 2. – P. 129 – 137.
48. Expression of transforming growth factor beta 1, 2 and 3 proteins in keloids / Lee T. Y., Chin G. S., Kim W. S. [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* – 1999. – Vol. 43, № 2. – P. 179 – 184.
 49. Garcia-Ulloa A. Tubal occlusion causing infertility due to an excessive inflammatory response in patients with predisposition for keloid formation / A. Garcia-Ulloa, O. Arrieta // *Medical Hypotheses.* – 2005. – Vol. 65. – P. 908 – 914.
 50. Gelatinase activity in keloids and hypertrophic scars / Neely A. N., Clendening C. E., Gardner J. [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 1999. – Vol. 7, № 3. – P. 166 – 171.
 51. He W. Response of keloid fibroblasts to the effect of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) / W. He, R. Lin, B. Zhong // *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*, 2001. – Vol. 17, № 6. – P. 332 – 334.
 52. Intralesional triamcinolone acetonide for keloid treatment: a systematic review / Hochman B., Locali R. F., Matsuoka P. K. [et al.] // *Aesth. Plast. Surg.* 2008. – Vol. 32. – P. 705 – 709.
 53. Kal H. B. Biologically Effective Doses of Postoperative Radiotherapy in the Prevention of Keloids / H. B. Kal, R. E. Veen // *Strahlentherapie und Onkologie.* – 2005. – Vol. 181. – P. 717 – 723.
 54. Keloid pathogenesis and treatment / Al-Attar A., Mess S., Thomassen J.M. [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 117. – P. 286 – 300.
 55. Keloids and hypertrophic scars: a review / Meenakshi J., Jayaraman V., Ramakrishnan K. M. [et al.] // *Indian. J. Plast. Surg.* – 2005. – Vol. 38. – P. 175 – 179.
 56. Laouar A. Involvement of protein kinase C-beta and ceramide in tumor necrosis factor- α -induced but not Fas-induced apoptosis of human myeloid cells / A. Laouar, D. Glesne, E. Huberman // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 23526 – 23534.
 57. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection / Kuhry E., Schwenk W. F., Gaupset R. [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol. 16, № 2. – P. 2 – 4.
 58. Maghsoudi H. The effect of piroxicam on the formation of postoperative, intraabdominal adhesion in rats // H. Maghsoudi, B. Askary, B. Saudi // *Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14 (Suppl. 4). – P. 198 – 201.
 59. Mechanical load initiates hypertrophic scar / Aarabi S., Bhatt K. A., Shi Y. [et al.] formation through decreased cellular apoptosis // *The FASEB J.* – 2007. – Vol. 21. – P. 3250 – 3261.
 60. New aspects of pathogenesis of adhesive process in the abdominal cavity / S.V. Minaev, V.S. Obozin, L.T. Pustoshkina [et al.] // *Vestn Khir Im I I Grek.* – 2009. – Vol. 168 (Suppl. 1). – P. 45 – 49.
 61. Ono N. Pain-free intralesional injection of triamcinolone for the treatment of keloid / N. Ono // *Scand. J. Plast. Recon. Surg.* – 1999. – Vol. 33, № 1. – P. 89 – 91.
 62. P-53 and apoptosis alterations in keloids and keloid fibroblast / Ladin P. A., Hou Z., Patel D. [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 1999. – Vol. 6, № 1. – P. 28 – 37.
 63. Peritoneal Adhesions to Prosthetic Materials: An Experimental Comparative Study of Treated and Untreated Polypropylene Meshes Placed in the Abdominal Cavity / L. Ansaloni, C. Fausto, C. Federico [et al.] // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* – 2009. – Vol. 19 (Suppl. 3). – P. 369 – 374.
 64. Peritoneal adhesions: pathophysiology / G. Fabiano, A. Pezzolla, R. Maiorino, F. Ferrarese // *Giornale di chirurgia* – 2008. – Vol. 29 (Suppl 3). – P. 115 – 25.
 65. Petri J. B. Lysine acetylsalicylate decreases proliferation and extracellular matrix gene expression rate in keloid fibroblasts in vitro / J. B. Petri, U. F. Haustein // *Eur. J. Dermatol.* – 2002. – Vol. 12, № 3. – P. 231 – 235.
 66. Pivotal Role of Bcl-2 Family Proteins in the Regulation of Chondrocyte Apoptosis / Oshima Y., Akiyama T. Hikita A. [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – P. 26499 – 26508.
 67. Polylactic acid film versus acellular porcine small intestinal submucosa mesh in peritoneal adhesion formation in rats / R. G. Costa, M. B. Lontra, P. Scalco [et al.] // *Acta Cir. Bras.* – 2009. – Vol. 24 (Suppl. 2). – P. 128 – 35.
 68. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a novel, glycerol / sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, evaluator-blinded multicenter study / Z. Cohen, A. J. Senagore, M. T. Dayton [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2005 – Vol. 48 (Suppl. 6). – P. 1130 – 1139.
 69. Reduced adhesion formation following laparoscopic versus open colorectal surgery / Dowson H. M., Bong J. J., Lovell D. P. [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2008. – Vol. 95, № 7. – P. 909 – 914.
 70. Reduction of Postoperative Adhesions by Perfluorocarbons: An Experimental Study in a Rat Model / P. Degenhardt, M. Pelzer, B. Fischer [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2009. – Vol. 19 (Suppl. 4). – P. 211 – 215.
 71. Reduction of Surgery-Induced Peritoneal Adhesions by Continuous Release of Streptokinase from a Drug Delivery System / A. Yagmurlu, M. Barlas, I. Gursel, I. H. Gokcora // *Eur. Surg. Res.* – 2003 – № 35. – P. 46-49.
 72. Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation / H. Sulaiman, L. Dawson, G. J. Laurent [et al.] // *Herrick Biochemical Society Transactions.* – 2002. Vol. 30 (Suppl. 2). – P. 126 – 131.
 73. Shang Q. An experimental study of antisense TGF- β 1 inhibiting keloid fibroblast proliferation in vitro / Q. Shang, R. Yuan, W. Wang // *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke ZaZhi.* – 2001. – Vol. 17, № 6. – P. 325 – 327.
 74. Sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane (seprafilm) reduced early postoperative intestinal obstruction after lower abdominal surgery for colorectal cancer: The preliminary report / Park C. M., Lee W. Y., Cho Y. B. [et al.] // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 305 – 310.
 75. The effect of immunosuppression on peritoneal adhesions formation after small bowel transplantation in rats Wasserberg N., Nunoo-Mensah J. W., Ruiz P., Tzakis A. G. // *J. Surg. Res.* – 2007. – Vol. 141, № 2. – P. 294 – 298.
 76. The Incidence and Risk Factors of Post-Laparotomy Adhesive Small Bowel Obstruction / Barmparas G.,

- Branco B. C., Schnüriger B. [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2010. – Vol. 14. – 1619 – 1628.
77. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 90 (Suppl. 3). – P. 144 – 149.
78. Zhang Q. X. Cordyceps Sinensis Mycelium Extract Induces Human Premyelocytic Leukemia Cell Apoptosis Through Mitochondrion Pathway / Q. X. Zhang, J. Y. Wu // Exp. Biol. Med. – 2007. – Vol. 232. – P. 52 – 57.

А. А. Сиренко

Патологічне утворення рубців після хірургічних втручань і основи дій по його запобіганню і пригніченню

У оглядовій статті узагальнені відомості про механізми розвитку, прогнозування, профілактику і лікування гіпертрофічних рубців після оперативних втручань. Показано, що надмірне формування рубцевої тканини є патологічним процесом і може надавати шкідливу дію на життєдіяльність і функціонування відповідних органів і систем.

Автор указує, що у різних людей існує різна схильність до формування патологічної рубцевої тканини після оперативного втручання, яку можна побічно оцінити і передбачати вірогідність формування патологічного рубця.

Профілактичними заходами відносно формування патологічної рубцевої тканини можуть служити: нормалізація фібринолітичної активності крові, наближення до норми білково-синтетичної функції печінки, співвідношення концентрацій електролітів, зокрема співвідношення кальцій/магній, по можливості, агрегаційних властивостей тромбоцитів, пригнічення надмірної запальної реакції, утримання від повторних втручань в термін 2 роки після першого, виключення надмірної механічної дії на область хірургічного втручання в період і після загоєння операційної рани, нормалізація

вмісту в організмі антиоксидантів, особливо, вітаміну Е, заповнення недоліку протеолітичних і муколітичних ферментів за рахунок екзогенного введення відповідних препаратів.

Ключові слова: гіпертрофічний рубець, келоїд, патогенез, оперативне втручання, прогнозування, профілактика, лікування

А. А. Сиренко

Pathological formation of scars after surgical interferences and basis of actions on his prevention and suppression

In the surveying article information is generalized about the mechanisms of development, prognostication, prophylaxis and treatment of hypertrophies scars after operative interferences. It is rotined that the surplus forming of cicatrical tissue is a pathological process and can render noci-influence on vital functions and functioning of the proper organs and systems.

An author specifies, that different people have different propensity to forming of pathological cicatrical tissue after operative interference, can indirectly estimate which and foresee probability of forming of pathological scar.

In regard to forming of pathological cicatrical tissue can serve as prophylactic measures: normalization of fibrinolytic activity of blood, approaching to the norm of protein-synthetic function of liver, correlation of concentrations of electrolytes, in particular correlations calcium/magnesium, on possibility, aggregation properties of thrombocytes, suppression of excessive inflammatory reaction, abstention from the repeated interferences in time 2 years after the first, exception of mechanical overexposure on the region of surgical interference with a period and after cicatrization of operating wound, normalization of maintenance in the organism of antioxidants, especially, vitamin of E, filling in of lack of proteolytic and mucolytic enzymes due to exogenous introduction of the proper preparations.

Keywords: hypertrophy scar, keloid, pathogeny, operative interference, prognostication, prophylaxis, treatment.