DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2018.06
УДК 616.5-003.923-08

ЛІКУВАННЯ КЕЛОЇДНИХ РУБЦІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ПОТРІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Теплий В.В., Гребченко К.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
teplyy@ukr.net

Актуальність. Запропоновано багато консервативних підходів до лікування келоїдозу, проте жодний з них не забезпечує гарантованого позитивного результату та стабільну відсутність рецидиву.

Мета оцінити ефективність та побічні ефекти потрійної терапії келоїдних неопікових рубців.

Матеріали та методи. Ретроспективно обстежено 33 пацієнти віком 18-69 років, у яких лікування неопікових келоїдних рубців проведено з використання потрійної терапії. Хворих розділено на дві групи. В першій групі (16 пацієнтів) проводили ін'єкції в рубець суміші 5-фторурацилу, тріамцинолону ацетоніду та бичачої гіалуронідази. У суміші, яку використовували для лікування пацієнтів другої групи (17 хворих), замість тріамцинолону застосовували суспензію бетаметазону. Проведено по 4 сеанси терапії з місячним інтервалом. Результати оцінювали через 1 та 6 місяців після останнього сеансу. Виконували планіметричні дослідження і визначали об'єм рубців до та після потрійної терапії. Вплив лікування на кількість телеангіектазій в межах рубця оцінювали за допомогою запропонованого нами способу комп'ютерної обробки його цифрових фотографій.

Результати. До початку лікування максимальні лінійні розміри, площі та об'єми рубців в двох групах не мали статистично значущої різниці. Через місяць після четвертого сеансу в обох групах статистично достовірно збільшилася ширина рубців. Їх довжина та площа теж збільшилася, проте різниця не досягла статистично значущого рівня. В той же час в обох обстежених групах достовірно зменшилися найбільша висота рубців над оточуючими тканинами ($p<0,001$) та об'єм рубцевої тканини ($p=0,012$ та 0,001, відповідно). При чому не було різниці у відсотку, на який змінився об'єм рубцевої тканини у пацієнтів обох груп: (67,4±18,01) % та (74,3±14,71) %, відповідно, $p=0,308$. Основним негативним ефектом лікування було почервоніння рубців за рахунок пурпури та збільшення кількості телеангіектазій. Після проведеного лікування виявлено достовірне збільшення частки поверхні рубців, зайнятої телеангіектазіями, при відсутності різниці між обстеженими групами. Не зважаючи на загальне покращення самооцінки, хворі відмічали, що зміна кольору рубця внаслідок лікування виходить на перший план серед факторів, що викликають естетичне невдоволення. У 12 хворих першої групи та 11 пацієнтів другої групи були використані різні додаткові засоби для зменшення кількості телеангіектазій та гіперемії рубців. Больовий синдром та свербіж були куповані у 11 (78,6%) з 14 пацієнтів першої групи та у 11 (73,3%) з 15 пацієнтів другої групи ($p=0,753$). Проведене лікування позитивно вплинуло на якість життя хворих. Самооцінка пацієнтів обох груп суттєво покращилась: (3,4±2,16) балів, $p=0,005$ та (3,2±1,92) балів, $p=0,001$, відповідно. При повторному обстеженні через 6 місяців після закінчення потрійної терапії не виявлено статистично достовірних змін в розмірах рубців; больовий синдром та свербіж не відновлювалися. Незмінною залишилася і самооцінка якості життя.

Висновки. Спільне застосування 5-фторурацилу, глюкокортикоїду та гіалуронідази зменшило випинання і об'єм неопікових келоїдних рубців у пацієнтів обох груп: на (67,4±18,01) % та (74,3±14,71) %, відповідно, $p=0,308$. Потрійна терапія дозволила усунути больовий синдром та свербіж у 78,6 % пацієнтів групи, де в склад лікувальної суміші входив тріамцинолону ацетонід та у 73,3 % пацієнтів, які отримали суміш з суспензією бетаметазону ($p=0,753$). Ефективність потрійної терапії, як в плані зміни розмірів рубців, так і усунення клінічної симптоматики та покращення якості життя, була однаковою при обох варіантах комбінації препаратів. Найбільшим побічним ефектом, який дещо погіршує естетичний результат лікування, є збільшення кількості телеангіектазій. Частина площі, яку займали телеангіектазії в межах рубця, збільшилася з (3,4±1,16) % до (9,7±3,51) %, $p<0,001$ в першій групі та з (3,3±1,31) % до (9,7±3,05) %, $p<0,001$, в другій групі. Використання в потрійній терапії глюкокортикоїда, який в меншій мірі буде стимулювати формування телеангіектазій, покращить косметичний результат лікування.

Ключові слова: келоїдні рубці, потрійна терапія, глюкокортикоїди, 5-фторурацил, гіалуронідаза, хіміотерапія рубців, телеангіектазії.

Актуальність. Лікування келоїдних рубців на сьогоднішній день залишається актуальною та не повністю розв'язаною проблемою [18, 26]. Це багато в чому зумовлено відсутністю чіткого розуміння патогенезу цього захворювання. Він включає порушення послідовних процесів загоєння рани і знаходиться під впливом багатьох місцевих та генетичних факторів [7, 29]. Спотворюючи пацієнтів, келоїди можуть викликати психологічні проблеми [23].

Запропоновано багато консервативних підходів до лікування келоїдозу [1], які використовують як самостійно, так і в комбінації з хірургічним висіченням рубців і мають різний ступінь ефективності [26]. Серед найбільш популярних є використання

силіконових гелевих пластин [13], місцеве введення глюкокортикоїдів [13], гіалуронідази [30], вітаміну D [32], імуномодуляторів місцевої дії, таких як іміквінон 5 % [13], компресійної терапії [13], інтерферону [20] та селективних антагоністів кальцію [3, 28]. Жодний з цих терапевтичних підходів самостійно або в комбінації не забезпечує стабільну відсутність рецидиву більше 70-80 % [10]. Сприйняття келоїдного рубця як доброякісної пухлини зумовило використання для його лікування цитостатиків: 5-фторурацилу [4], блеоміцину [21] та паклітакселу [17].

Мета – оцінити ефективність та побічні ефекти потрійної терапії келоїдних неопікових рубців.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективне дослідження, до якого залучено 33 пацієнти, що проходили стаціонарне та амбулаторне лікування на базі МКЛ № 4 протягом 2014-2018 років. Вік пацієнтів коливався від 18 до 69 років. Серед них жінок було 21, чоловіків 12. Післяопераційні келоїдні рубці були у 14 обстежених, травматичного генезу – у 9, як результат гнійно-запальних захворювань шкіри – у 10 хворих. Пацієнти з опіковими рубцями до дослідження не включались.

Двом групам пацієнтів проведено лікування келоїдних рубців за допомогою потрійної терапії. Хворим першої групи (16 пацієнтів) проводили ін'єкції в рубець суміші, яка складалася з 0,6 мл 5-фторурацилу (250 мг/5мл), 0,4 мл тріамцинолону ацетоніду (40 мг/мл) та 1500 одиниць бичачої гіалуронідази. У пацієнтів другої групи (17 хворих) у вище наведеному пропису тріамцинолон ацетонід замінили на 0,4 мл суспензії бетаметазону (1 мл суспензії містить бетаметазону дипропіонату – 6,43 мг та бетаметазону натрію фосфату – 2,63 мг). Ін'єкції проводили невеличкими порціями (по 0,02-0,05 мл) суміші препаратів в рубцеву тканину, намагаючись рівномірно розподілити її по поверхні. Пацієнти з великими рубцями потребували введення декількох мілілітрів суміші при кожному візиті. Всім пацієнтам проведено по 4 сеанси з інтервалом в 1 місяць. Через місяць після останнього сеансу оцінювали отриманий результат. Повторну оцінку проводили через півроку після завершення лікування.

На початку лікування пацієнти заповнювали розроблені нами анкети, в яких вказували, які саме косметичні проблеми, пов'язані з рубцями, турбують їх. Зміну самооцінки пацієнтів до та після лікування оцінювали за допомогою української версії «Індексу оцінки якості життя пацієнтів з дерматологічними захворюваннями» (ІОЯЖДЗ), англійською DLQI [8]. Його вважають ефективним інструментом оцінки впливу різних типів рубців на якість життя пацієнтів [23].

У всіх пацієнтів виконували біопсію рубців для виключення малігнізації. Гістологічні препарати фарбували гематоксиліном-еозином.

Найбільші лінійні розміри та площу рубцевих дефектів оцінювали при планіметричному дослідженні. На відносно рівних поверхнях використовували непрямий метод обводили контури ушкодження на фотографіях, зроблених каліброваною цифровою камерою Panasonic DMXLC15 в стандартних умовах (відстань, освітлення та без оптичного збільшення). Аналіз зображення проводили з використанням відкритого програмного забезпечення для аналізу наукових зображень ImageJ/Fiji 1.46r J [25]. При розташуванні рубців на сильно викривлених поверхнях цифрове 2D зображення суттєво зменшує розміри ушкодженої зони. В цих випадках проводили пряме калькування контурів рубця на прозорий матеріал, що не розтягується з наступним переводом зображення в цифровий формат і аналізом за допомогою пакету ImageJ. Вплив проведеного лікування на кількість телеангіектазій в межах рубця оцінювали за допомогою запропонованого нами способу комп'ютерної обробки його цифрових фотографій [27].

Об'єм рубцевої тканини, що височіє над шкірою, визначали виконуючи їх негативні відбитки.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою статистичного пакету Statistica 8.0 (Statsoft Inc., Tulsa, США). Оскільки розподіл у вибірках був нормальним, результати наводили як середнє ± стандартне відхилення (M±y). Достовірність різниці двох незалежних вибірок з нормальним розподілом і однаковою дисперсією оцінювали шляхом двобічного двовибіркового t-критерію Student (t), а двох залежних вибірок – за допомогою t-тесту для залежних вибірок. Статистичні гіпотези вважали достовірними при критичному рівні значущості pd"0,05.

Дослідження відповідало рекомендаціям хорошої клінічної практики та Декларації Хельсінкі. Протокол був схвалений локальним етичним комітетом Національного Медичного Університету імені О.О. Богомольця

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Перед початком хіміотерапії зони некрозу на поверхні рубців розміром 0,5-1см мали місце у 12 обстежених (рис. 1). Локалізація їх змінювалася з часом переважно в залежності від травми рубця одягом або оточуючими предметами.

Результати гістологічного дослідження рубців до початку лікування показало їх типову келоїдну природу (рис. 2). У жодного з пацієнтів не було ознак малігнізації.

Анкетування показало, що у всіх 100 % опитаних найбільше невдоволення викликало випинання рубця відносно оточуючих тканин. Надто велика

Рис. 1. Зона некрозу на поверхні післяопераційного рубця

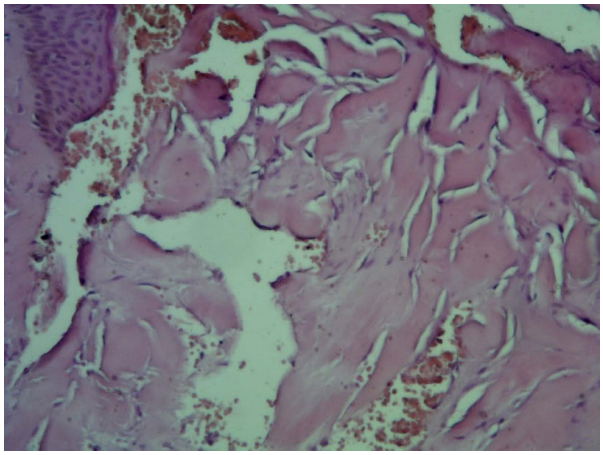

Рис. 2. Гістологічна картина келоїдного рубця перед початком консервативного лікування, х 40. Барвник – гематоксилін-еозин. Колагенові волокна мають вигляд аномально великих, щільних, широких, склоподібних, еозинофільних, фокально фрагментованих та безсистемно орієнтованих комплексів

ширина рубця турбувала 26 (78,8 %) пацієнтів, його гіперемія – 21 (63,6 %) хворих. Свербіж, біль та набряк в зоні рубця мали місце у 29 (87,9 %) випадках: у 14 хворих першої та у 15 хворих другої групи. Частота перелічених скарг була однаковою в обох групах.

Планіметричне дослідження рубців (табл. 1) показало, що до початку лікування максимальні лінійні розміри, площі та об'єми рубців в двох групах не мали статистично значущої різниці. Через місяць після четвертого сеансу в обох групах статистично достовірно збільшилася ширина рубців. Їх довжина та площа теж збільшилася, проте різниця не досягла статистично значущого рівня.

У той же час найбільша висота рубців над оточуючими тканинами достовірно зменшилась (рис. 3 та 4) в обох обстежених групах ($p<0,001$). Аналогічним чином вів себе і об'єм рубцевої тканини ($p=0,012$ та 0,001, відповідно). Звертає на себе увагу те, що через місяць після закінчення курсу лікування не було різниці у відсотку, на який змінився об'єм рубцевої тканини у пацієнтів обох груп: (67,4±18,01) % та (74,3±14,71) %, відповідно, $p=0,308$.

Основним негативним ефектом лікування було почервоніння рубців за рахунок пурпури та збільшення кількості телеангіектазій (рис. 5).

Виявлено достовірне збільшення частки поверхні рубців зайнятої телеангіектазіями внаслідок проведеного лікування та відсутність різниці між обстеженими групами (табл. 2).

Не зважаючи на загальне покращення самооцінки, хворі відмічали, що зміна кольору рубця внаслідок лікування виходить на перший план серед факторів, що викликають естетичне невдоволення. Дванадцять хворих першої групи та одинадцять пацієнтів другої групи висловили побажання зменшити гіперемію та гіперваскуляризацію рубців. З цією метою у 8 проведена лазерна фотокоагуляція

Таблиця 1

Лінійні розміри келоїдних рубців до та через місяць після 4 сеансів потрійної терапії

Розміри	Група 1) n = 16 2) n = 17	Термін вимірювання				$p_{до\text{-}1\ міс.}$
		До M±σ	p	1 міс. M±σ	p	
Довжина (мм)	1	63,6±39,38	0,275	75,2±41,53	0,274	0,423
M±σ	2	48,5±39,23		59,9±37,54		0,366
Ширина (мм)	1	25,3±13,62	0,478	37,0±17,74	0,252	0,045*
M±σ	2	22,4±9,87		30,8±12,39		0,035*
Висота (мм)	1	8,6±4,56	0,773	2,4±1,31	0,252	<0,001*
M±σ	2	8,2±4,31		1,9±1,11		<0,001*
Площа ($мм^2$)	1	1254,6±1012,55	0,371	1465,6±1068,68	0,954	0,571
M±σ	2	986,5±657,91		1446,0±882,67		0,095
Об'єм ($мм^3$)	1	9576,3±8463,83	0,231	3472,4±3265,63	0,056	0,012*
M±σ	2	6568,24±5443,94		1709,4±1584,67		0,001*

Примітка: * статистично достовірна різниця.

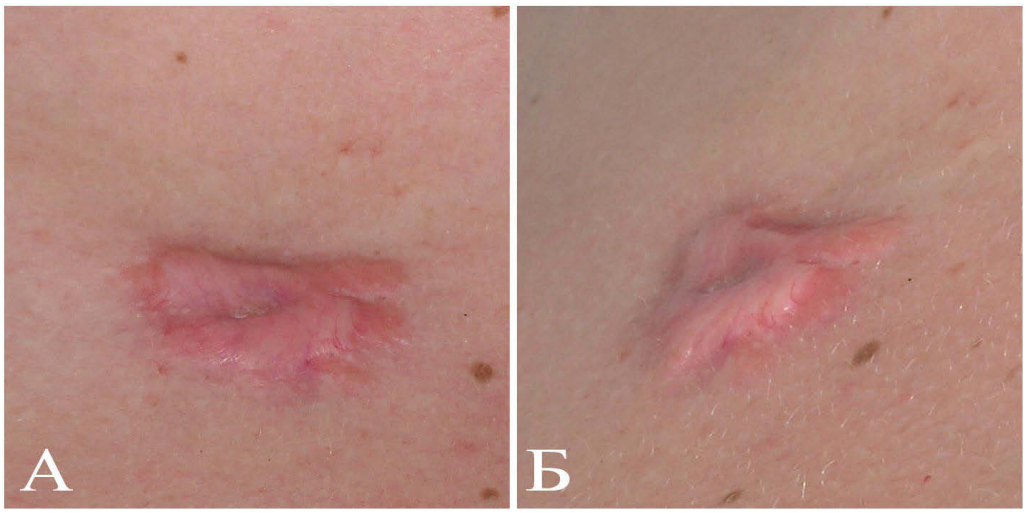

Рис. 3. Келоїдний рубець груді до початку потрійної терапії: А – пряма проекція; Б – коса проекція.

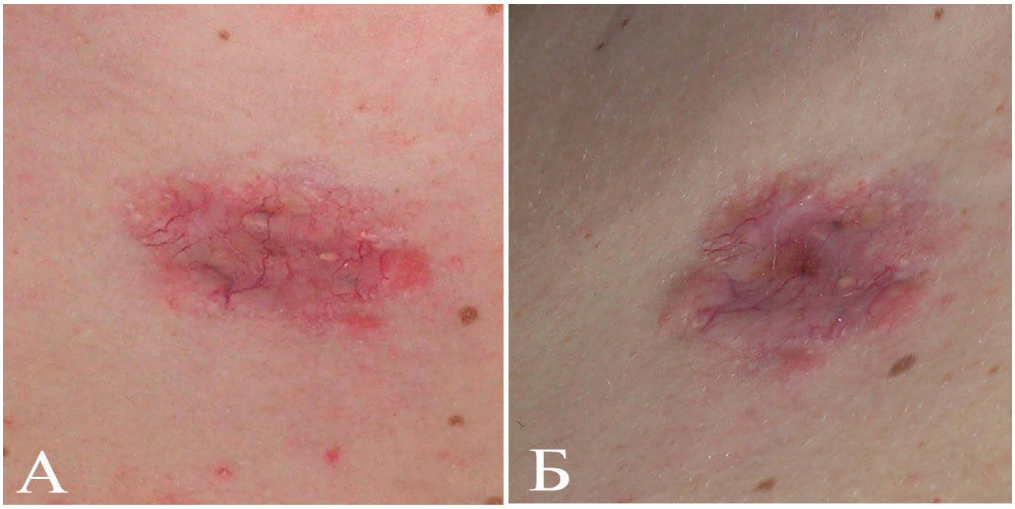

Рис. 4. Келоїдний рубець груді через місяць після завершення потрійної терапії. А – пряма проекція; Б – коса проекція

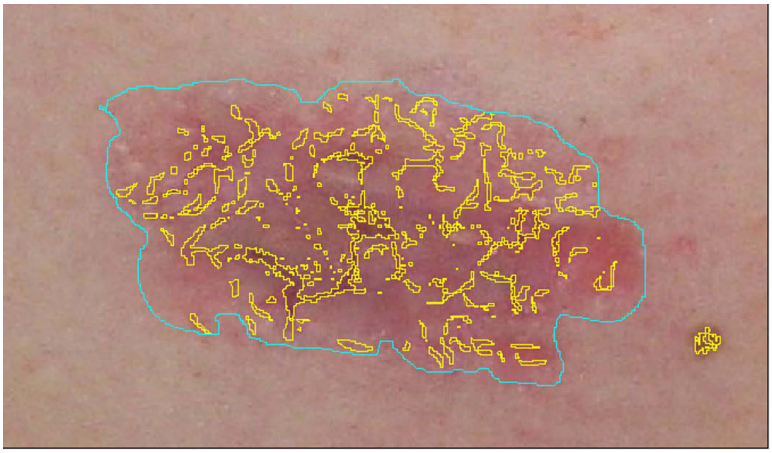

Рис. 5. Визначення відсотку площі рубця, яку займають телеангіектазії.
Блакитний колір – контури рубця. Жовтий колір – комп'ютерна сегментація судин рубця за допомогою програми ImageJ.

Таблиця 2

Вплив потрійної терапії на кількість телеангіектазій в рубцях

Група хворих	Частина площі рубця, зайнята телеангіектазіями				
	До початку лікування		Через місяць після закінчення потрійної терапії		$p_{до-після}$
	%	p_{1-2}	%	p_{1-2}	
1	3,4±1,16	0,927	9,7±3,51	0,941	<0,001*
2	3,3±1,31		9,7±3,05		<0,001*

телеангіектазій Nd:YAG лазером, у 6 – їх радіочастотна мікротермокоагуляція. Місцеве застосування вазоконстрікторів (мірвасо, оксиметазолін та епінефрин) тимчасово покращувало колір рубців, що знаходилися у добре помітних місцях. Це більшменш задовольнило 4 пацієнтів. Тривале застосування силіконових пластин сприяло зменшенню гіперемії рубців у 3 пацієнтів з невеликою кількістю телеангіектазій. Кількість останніх при цьому не змінилася. Двоє хворих віддали перевагу використанню камуфляжу рубців, вирішивши не втрачати час на тривале додаткове лікування.

Інших системних та місцевих побічних ефектів потрійної терапії не було зареєстровано.

Больовий синдром та свербіж були куповані у 11 (78,6 %) з 14 пацієнтів першої групи та у 11 (73,3 %) з 15 пацієнтів другої групи (p=0,753).

Розрахунок вихідного ІОЯЖДЗ показав суттєве зниження якості життя у пацієнтів з келоїдними рубцями. До початку лікування пацієнти обох груп мали дещо знижену самооцінку. В першій групі (8,1±5,71) балів, в другій (7,8±4,97) балів (p=0,874). Після проведеного лікування самооцінка пацієнтів обох груп суттєво покращилась: (3,4±2,16) балів, p=0,005 та (3,2±1,92) балів, p=0,001, відповідно.

При повторному обстеженні через 6 місяців після закінчення потрійної терапії не виявлено статистично достовірних змін в розмірах рубців, больовий синдром та свербіж не відновлювалися. Незмінною залишилася і самооцінка якості життя.

Зусиллями дослідників багатьох країн вивчено багато ланок в патогенезі формування келоїдних рубців [14, 16], проте на сьогоднішній день немає його чіткої загальної картини. Нам здається слушною точка зору, що не залежно від пускового механізму, келоїдні рубці ведуть себе як доброякісні пухлини [19], що складаються з фібробластів дерми, для яких характерне надлишкове відкладення компонентів екстрацелюлярного матриксу, а саме: колагену, фібронектину, еластину, протеогліканів та факторів росту, таких як трансформуючий фактор росту в (ТФР-в) [19].

Відношення до цих рубців, як до пухлин, робить виправданим використання для їх лікування хіміотерапії. Найбільш часто серед цитостатиків використовують 5-фторурацил. В декількох дослідження показана ефективність місцевого застосування цього препарату в плані профілактики рецидиву келоїдозу після хірургічного висічення [31]. Одним з механізмів дії є блокування препаратом ангіогенезу. Таким чином, 5-ФУ може знижувати запалення в рубці [22].

В 2014 р. було показано ефективність одночасного введення в рубець трьох інгредієнтів: 0,6 мл 5-фторурацилу (250 мг/5мл), 04 мл тріамцинолону ацетоніду (40 мг/мл) та 1500 одиниць бичої гіалуронідази [11]. Автори не виявили побічних ефектів застосування тріамцинолону. Нажаль, наші результати не підтвердили вказану думку. Суттєве задоволення у пацієнтів викликали зміни форми рубців – зменшення їх випинання стосовно оточуючої шкіри, проходили або зменшувалися больовий синдром та свербіж. Покращувалася еластичність рубців. Проте естетичний результат потрійної терапії у багатьох пацієнтів погіршували телеангіектазії, які сформувалися в місцях ін'єкцій, та почервоніння рубцевої тканини. Відомо, що глюкокортикоїди при місцевому застосуванні можуть викликати такі ускладнення, як телеангіектазії, атрофія шкіри, стероїдна пурпура, стероїдні вугрі, рожеві вугрі та депігментація шкіри [12]. Механізм виникнення телеангіектазій при місцевому застосуванні глюкокортикоїдів пояснюють стимуляцією вивільнення ендотеліальними клітинами окису азоту, який викликає дилатацію капілярів [15]. Використання препаратів з терапевтичним індексом (ТІ) е" 2 мінімізує ризик незворотних побічних ефектів, таких як атрофія шкіри та телеангіектазії [2, 12]. Найбільш широко вживані при місцевому лікуванні рубців бетаметазону валерат та тріамцинолону ацета мають ТІ 1,2 та 1,06, відповідно. Значно більшу схильність до виникнення місцевих ускладнень, в тому числі формування телеангіектазій та пурпури, мають фторовані глюкокотикоїди [9]. Логічною здавалася б заміна в потрійній терапії фторованих глюкокортикоїдів на сильні нефторовані. В останні роки шляхом модифікації молекули стероїду отримані глюкокортикоїди для топічного використання нового покоління, які не містять атомів фтору, проте мають високу ефективність та безпечність (мометазону фуроат та метилпреднізолону ацепонат). Нажаль, їх не випускають в ін'єкційних формах.

Лікування суттєво вплинуло на якість життя пацієнтів. Отримані нами данні стосовно впливу келоїдних рубців на якість життя пацієнтів співпадають з результатами інших авторів [5, 23]. Розробники шкали ІОЯЖДЗ (DLQI) вважають, що клінічно значущим є зміна показника як мінімум на 4 одиниці [6]. В обох обстежених групах показник зменшився більше вказаного рівня.

Плануючи проведення потрійної терапії, необхідно узгодити з пацієнтом можливість збільшення кількості телеангіектазій, що може викликати необхідність додаткової корекції кольору рубців за допомогою Nd:YAG лазерів, радіочастотної мікротермокоагуляції телеангіектазій, місцевого застосування вазоконстрікторів (оксіметазоліну, мірвазо або епінефрину), силіконових гелевих пластин або камуфляжу.

ВИСНОВКИ

1. Спільне застосування 5-фторурацилу, глюкокортикоїду та гіалуронідази зменшило випинання і об'єм неопікових келоїдних рубців у пацієнтів обох груп (на (67,4±18,01) % та (74,3±14,71) % відповідно (p=0,308)).

2. Потрійна терапія дозволила усунути больовий синдром та свербіж у 78,6% пацієнтів групи, де в склад лікувальної суміші входив тріамцинолону ацетонід та у 73,3% пацієнтів, які отримали суміш з суспензією бетаметазону (p=0,753).

3. Ефективність потрійної терапії як в плані зміни розмірів рубців, так і усунення клінічної симптоматики та покращення якості життя була однаковою при обох варіантах комбінації препаратів.

4. Найбільшим побічним ефектом, який дещо погіршує естетичний результат лікування, є збільшення кількості телеангіектазій. Частина площі рубця, яку займали телеангіектазії збільшилася з (3,4±1,16) % до (9,7±3,51) %, p<0,001 в першій групі та з (3,3±1,31) % до(9,7±3,05) %, p<0,001 в другій групі.

5. Використання в потрійній терапії глюкокортикоїда, який в меншій мірі буде стимулювати формування телеангіектазій, покращить косметичний результат лікування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій. Автори не утримували грантів або інших асигнувань на проведення дослідження.

REFERENCES

1. Sharobaro V.I., Romanecz O.P., Grechishnikova M.I., Baeva A.A. Methods for optimizing the treatment and prevention of scars // Surgery. 2015; 9: 85-90. [Russion] DOI: 10.17116/hirurgia2015985-90 https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2015/9/390023-120720150915/annotation
2. Abeck D. Topical corticosteroids in dermatologic practice. High level of therapeutic safety, diverse fields of application and new developments // Hautnah dermatologie. 2014; 30: 1-4
3. Ahuja R.B., Chatterjee P. Comparative efficacy of intralesional verapamil hydrochloride and triamcinolone acetonide in hypertrophic scars and keloids // Burns. 2014; 40 (4): 583-8. DOI: 10.1016/j.burns.2013.09.029
4. Asilian A., Darougheh A., Shariati F. New combination of triamcinolone, 5-fluoruracil, and pulsed-dye laser for the treatment of keloid and hypertrophic scars // Dermatol. Surg. 2006; 32 (7): 907-15. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2006.32195.x
5. Balci D.D., Inandi T., Dogramaci C.A., Celik E. DLQI scores in patients with keloids and hypertrophic scars: a prospective case control study // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2009; 7 (8): 688-92. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2009.07034.x.
6. Basra M.K.A., Fenech R., Gatt R.M., Salek M.S., Finlay A.Y. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results // Br. J. Dermatol. 2008; 159: 997-1035. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x
7. Brewin M.P., Lister T.S. Prevention or treatment of hypertrophic burn scarring: a review of when and how to treat with the pulsed dye laser // Burns. 2014; 40: 797. doi.org/10.1016/j.burns.2013.12.017
8. Brown B.C., Moss T.P., Mc Grouther D.A., Bayat A. Skin scar preconceptions must be challenged: importance of self-perception in skin scarring // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2010; 63 (6): 1022-29. doi.org/10.1016/j.bjps.2009.03.019
9. Coondoo A., Phiske M., Verma S., Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit // Indian Dermatol. Online J. 2014; 5 (4): 416-25. doi.org/10.4103/2229-5178.142483
10. Davison S.P., Mess S., Kauffman L.C., Al-Attar A. Ineffective treatment of keloids with interferon alpha-2b // Plast. Reconstr. Surg. 2006; 117 (1): 247-52. doi.org/10.1097/01.prs.0000195079.03742.cf
11. Goyal N.N., Gold M.H. A Novel Triple Medicine Combination Injection for the Resolution of Keloids and Hypertrophic Scars // J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2014; 7 (11): 31-4. PMCID: PMC4255696
12. Gual A., Pau-Charles I., Abeck D. Topical Corticosteroids in Dermatology: From Chemical Development to Galenic Innovation and Therapeutic Trends // Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research. 2015; 6 (2). doi.org/10.4172/2155-9554.1000269

13. Gurtner G., Neligan P. Plastic Surgery E-Book: Principles, third edition // Elsevier, 2013; 1: 702 p., URL: https://books.google.com.ua/books
14. Hahn J.M., Glaser K., McFraland K.L., Aronow B.J., Boyce S.T., Supp D.M. Keloid-derived keratinocytes exhibit an abnormal gene expression profile consistent with a distinct causal role in keloid pathology // Wound Repair Regen. 2013; 21 (4): 530-44. doi.org/10.1111/wrr.12060
15. Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A., Cork M.J. Adverse effects of topical glucocorticosteroids // J. Am. Acad. Dermatol. 2006; 54: 1-18. doi.org/10.1016/j.jaad.2005.01.010
16. Huang C., Ogawa R. Roles of lipid metabolism in keloid development // Lipids Health Dis. 2013; 12: 1-6. doi.org/10.1186/1476-511x-12-60
17. Huang L.P., Wang G.Q., Jia Z.S., Chen J.W., Wang G., Wang X.L. Paclitaxel reduces formation of hypertrophic scars in the rabbit ear model // Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015; 2015 (11): 1089-95. doi.org/10.2147/tcrm.s82961
18. Kant S. B., van den Kerckhove E., Colla C., Tuinder S., van der Hulst R.R.W.J., Piatkowski de Grzymala A.A. A new treatment of hypertrophic and keloid scars with combined triamcinolone and verapamil: a retrospective study // Eur. J. Plast. Surg. 2018; 41 (1): 69-80. doi.org/10.1007/s00238-017-1322-y
19. Kelly A.P. Medical and surgical therapies for keloids // Dermatol. Ther. 2004; 17: 212-18. doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04022.x
20. Lee J.H., Kim S.E., Lee A.Y. Effects of interferon-alpha2b on keloid treatment with triamcinolone acetonide intralesional injection // Int. J. Dermatol. 2008; 47 (2): 183-6. doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03426.x
21. Naeini F.F., Najafian J., Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as apromising therapeutic modality in large Keloids and Hypertrophic Scars // Dermatologic Surgery. 2006; 32 (8): 1023-30. doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32225.x
22. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis // Int. J. Mol. Sci. 2017; 18 (3): 606. doi: 10.3390/ijms18030606
23. Reinholz M., Poetschke J., Schwaiger H., Epple A., Ruzicka T., Gauglitz G.G. The dermatology life quality index as a means to assess life quality in patients with different scar types // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29 (11): 2112-9. doi.org/10.1111/jdv.13135.
24. Robles D.T., Berg D. Abnormal wound healing: keloids // Clin. Dermatol. 2007; 25: 26-32. doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.009
25. Schneider C.A., Rasband W.S., Eliceiri K.W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis // Nature Methods. 2012; 9: 671-5. doi.org/10.1038/nmeth.2089
26. Srivastava S., Patil A.N., Prakash C, Kumari H. Comparison of Intralesional Triamcinolone Acetonide, 5-Fluorouracil, and Their Combination for the Treatment of Keloids // Adv. Wound Care (New Rochelle). 2017; 6 (11): 393-400. doi.org/10.1089/wound.2017.0741
27. Teplyi V., Grebchenko K. Evaluation of the scars' vascularization using computer processing of the digital images // Skin Res. Technol. 2019. 25 (2): 194-9. doi.org/10.1111/srt.12634
28. Verhiel S., Piatkowski A, van der Hulst R. Mechanism of Action, Efficacy, and Adverse Events of Calcium Antagonists in Hypertrophic Scars and Keloids: A Systematic Review // Dermatologic Surgery. 2015; 41 (12): 1343-50. doi.org/10.1097/dss.0000000000000506
29. Wolfram D., Tzankov A., Pьlzl P., Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids – a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management // Dermatol. Surg. 2009; 35: 171. doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x
30. Wollina U. Nonsurgical facial scar revision by Hyaluronidase – A case series // Kosmetische Medizin. 2015; 36 (4): 164-6. URL: https://www.researchgate.net/publication/281408050_ Nonsurgical_facial_scar_revision_by_Hyaluronidase_-_A_case_series
31. Yuan F., Shi H., Ji J., Cai Q., Chen X., Yu Y., Liu B., Zhu Z., Zhang J. Capecitabine metronomic chemotherapy inhibits the proliferation of gastric cancer cells through anti-angiogenesis // Oncol. Rep. 2015; 33 (4): 1753-62. doi.org/10.3892/or.2015.3765
32. Zhang G.Y., Cheng T., Luan Q., Liao T., Nie C.L., Zheng X., Xie X.G., Gao W.Y. Vitamin D: a novel therapeutic approach for keloid, an in vitro analysis // Br. J. Dermatol. 2011; 164: 729-37. doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10130.x

Отримано: 09.11.2017

ЛЕЧЕНИЕ КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ

Теплый В.В., Гребченко Е.Н.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность проблемы. Предложено много консервативных подходов к лечению келоидоза, в то же время ни один из них не обеспечивает гарантированного положительного эффекта и стабильного отсутствия рецидива.

Цель: оценить эффективность и побочные эффекты тройной терапии келоидных рубцов.

Материалы и методы. Ретроспективно обследовано 33 пациента возрастом 18-69 лет, у которых лечение келоидных рубцов неожоговой природы проведено с использованием тройной терапии. Больных разделили на две группы. В первой группе (16 пациентов) проводили инъекции в рубец смеси 5-фторурацила, триамцинолона ацетонида и бычьей гиалуронидазы. В смеси, которую использовали для лечения пациентов второй группы (17 больных), вместо триамцинолона использовали суспензию бетаметазона. Проведено по 4 сеанса терапии с месячным интервалом. Результаты оценивали через 1 и 6 месяцев после последнего сеанса. Выполняли планиметрическое исследование, определяли объём рубцов до и после тройной терапии. Влияние лечения на количество телеангиэктазий в пределах рубца оценивали с помощью предложенного нами способа компьютерной обработки его цифровых фотографий.

Результаты. До начала лечения максимальные линейные размеры, площади и объёмы рубцов в двух группах не имели статистически значимой разницы. Через месяц после четвертого сеанса в обеих группах статистически достоверно увеличилась ширина рубцов. Их длина и площадь тоже увеличились, однако разница не достигла статистически значимого уровня. В то же время в обеих обследованных группах достоверно уменьшились наибольшее возвышение рубцов над окружающими тканями ($p<0,001$) и объём рубцовой ткани ($p=0,012$ и $0,001$, соответственно). Причём не было разницы, на сколько процентов изменился объём рубцовой ткани у пациентов обеих групп: (67,4±18,01) % и (74,3±14,71) %, соответственно, $p=0,308$. Основным отрицательным эффектом лечения было покраснение рубцов за счет пурпуры и увеличения количества телеангиэктазий. После проведенного лечения выявлено достоверное увеличение доли поверхности рубцов, занятой телеангиэктазиями, при отсутствии разницы между обследованными группами. Несмотря на общее улучшение самооценки, больные отмечали, что изменение цвета рубца вследствие лечения выходит на первый план среди факторов, которые вызывают эстетическое неудовлетворение. У 12 больных первой группы и 11 пациентов второй группы были использованы разные дополнительные средства для уменьшения количества телеангиэктазий и гиперемии рубцов. Болевой синдром и зуд были купированы у 11 (78,6%) из 14 пациентов первой группы и у 11 (73,3%) из 15 пациентов второй группы ($p=0,753$). Проведенное лечение положительно повлияло на качество жизни больных. Самооценка пациентов обеих групп существенно улучшилась: (3,4±2,16) баллов, $p=0,005$ и (3,2±1,92) баллов, $p=0,001$, соответственно. При повторном обследовании через 6 месяцев после окончания тройной терапии не выявлено статистически достоверных изменений в размерах рубцов; болевой синдром и зуд не возобновлялись. Неизменной оставалась и самооценка качества жизни.

Выводы. Совместное использование 5-фторурацила, глюкокортикоида и гиалуронидазы уменьшило выбухание и объём неожоговых келоидных рубцов у пациентов обеих групп: на (67,4±18,01) % и (74,3±14,71) %, соответственно ($p=0,308$). Тройная терапия позволила устранить болевой синдром и зуд у 78,6 % пациентов группы, в которой в составе лечебной смеси входил триамцинолона ацетонид и у 73,3 % пациентов, которые получали смесь, в состав которой входила суспензия бетаметазона ($p=0,753$). Эффективность тройной терапии, как в плане изменения размеров рубцов, так и устранения симптоматики и повышения качества жизни, была одинаковой при обоих вариантах комбинации препаратов. Наибольшим побочным эффектом, который несколько ухудшает эстетический результат лечения, есть увеличение количества телеангиэктазий. Часть площади рубца, которую занимали телеангиэктазии, увеличилась с (3,4±1,16) % до (9,7±3,51) %, $p<0,001$ в первой группе и с (3,3±1,31) % до (9,7±3,05) %, $p<0,001$ во второй группе. Использование в тройной терапии глюкокортикоида, который в меньшей степени будет стимулировать формирование телеангиэктазий, улучшит косметический результат лечения.

Ключевые слова: келоидные рубцы, тройная терапия, глюкокортикоиды, 5-фторурацил, гиалуронидаза, химиотерапия рубцов, телеангиэктазии.

KELOIDS TREATMENT USING TRIPLE MEDICINE COMBINATION

Teplyi V.V., Grebchenko K.M.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraina

Relevance. A lot of conservative approaches have been proposed to the management of keloids, but none of them provides a guaranteed positive result and a stable absence of relapse.

Objective: to evaluate the effectiveness and side effects of triple keloid scar therapy.

Materials and methods. Thirty-three patients aged 18-69 years, who received treatment of keloids by triple medicine combination therapy, were investigated retrospectively. All patients were divided into two groups. In first one (16 patients) intralesional injections of mixture of 5-fluorouracil, triamcinolone acetonide and bovine origin hyaluronidase were performed. In the second group (17 patients) instead of triamcinolone betamethasone suspension was used. Four sessions of therapy were performed with a monthly interval. Results were assessed 1 month and 6 months after the last session. The planimetric investigation and measurement of scars' volume were performed. The influence of treatment on the number of telangiectasias within the scar was performed with the help of our method of computer processing of its digital photographs.

Results. There was not statistically significant difference in linear size, area and volume of the scars in patients of two groups before beginning of the treatment. One month after the fourth session scars' width increased statistically significantly. Their length and area also increased but difference did not reach statistically significant level. At the same time maximal height of the scars over surrounding tissues ($p<0.001$) and their volume ($p=0.012$ та 0.001) reduced significantly in both groups. There was not difference in percentage of scar volume reduction ((67.4±18.01) % and (74.3±14.71) % correspondingly, $p=0.308$) in different groups. The main negative effect of treatment was redness of the scars due to purpura and increase of telangiectasias number. Reliable increase of the part of the scars' surface taken by the telangiectasias was registered in both groups without difference between them. Despite the overall improvement in self-esteem, the patients noted that the change in the color of the scar after the treatment came into the first plane among the factors causing aesthetic dissatisfaction. Supplementary methods of telangiectasias and hyperemia correction were used in 12 patients of the first and 11 patients of the second group. Pain syndrome and itching were eliminated in 11 out of 14 (78.6%) patients in the first group and in 11 out of 15 (73.3%) patients in the second group ($p = 0.753$). Performed treatment positively influenced patients' quality of life. Their self-esteem increased essentially ((3.4±2.16) points, $p=0.005$ and (3.2±1.92) points, $p=0.001$ correspondingly). At re-examination 6 months after the termination of triple therapy, no statistically significant changes in the size of scars were found, pain and itching did not restore. The quality of life self-esteem remained unchanged.

Conclusion. The combined use of 5-fluorouracil, glucocorticoid, and hyaluronidase reduced the protrusion and volume of not-burn keloids in patients of both groups (by (67.4 ± 18.01) % and (74.3 ± 14.71) % respectively ($p = 0.308$)). Triple medicine therapy permitted to eliminate the pain syndrome and itching in 78.6 % of patients of group where triamcinolone acetonide was used, and in 73.3% of patients who received mixture that included betamethasone suspension ($p=0.753$). Triple medicine therapy effectiveness, both in term scars' resizing, and eliminating clinical symptoms and improving the quality of life, was the same for both variants of the combination of drugs. The main side effect, that somewhat worsened the aesthetic result of treatment, was the increase of telangiectasias number. The part of the scar area taken by telangiectasias increased from the (3.4±1.16) % to the (9.7±3.51) %, $p<0.001$ in the first group and from the (3.3±1.31) % to the (9.7±3.05) %, $p<0.001$ in the second one. The use of glucocorticoid in triple therapy, which to a lesser extent will stimulate the formation of telangiectasias, will improve the cosmetic result of the treatment.

Key words: keloids, triple medicine combination treatment, glucocorticoids, 5-fluorouracil, hyaluronidase, scars chemotherapy, telangiectasia.